UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE GOLDENHAR

(A PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1972.

par

NOUAR Anissa

Membres du Jury :

MM.	M. AOUCHICHE, Professeur de clinique ophtalmologique	Président
	R. BOYER, Maître de Conférences Agrégé en ophtalmologie	Juges
	S. CHIBANE, Maître de Conférences Agrégé en ophtalmologie	
	B. KHATI, Professeur de Pédiatrie et de Puériculture	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547006_0002

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE GOLDENHAR

(A PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1972.

par

NOUAR Anissa

Membres du Jury :

MM.	M. AOUCHICHE, Professeur de clinique ophtalmologique	Président
	R. BOYER, Maître de Conférences Agrégé en ophtalmologie	Juges
	S. CHIBANE, Maître de Conférences Agrégé en ophtalmologie	
	B. KHATI, Professeur de Pédiatrie et de Puériculture	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse :

à ma mère,

à mon père.

Ils m'ont encouragée durant toutes mes études.

Je leur promets de ne pas faillir à mon devoir.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

à mes soeurs,

à tous les miens,

à mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AOUCHICHE
PROFESSEUR DE CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
ET D'OPHTALMOLOGIE INTERTROPICALE.

En hommage au grand honneur qu'il nous fait
en acceptant de présider notre thèse.

Que ce travail soit le gage de nos sentiments
respectueux et dévoués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BOYER
MAITRE DE CONFERENCES AGREGE D'OPHTALMOLOGIE

Pendant quatre ans, avec bienveillance et compréhension, vous vous êtes chargé de notre formation.

Vous nous avez inspiré ce travail ; vous ne nous avez ménagé ni vos conseils, ni votre temps.

Nous vous prions de croire à notre sincère gratitude et notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR S. CHIBANE
MAITRE DE CONFERENCES AGREGE D'OPHTALMOLOGIE

Par votre exemple, vous nous avez appris à soutenir un effort quotidien.

Nous vous remercions très vivement et très respectueusement d'avoir accepté d'être notre juge.

A MONSIEUR M. KHATI
PROFESSEUR DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE

Vous nous faites le grand honneur de juger notre travail.

Nous vous en remercions chaleureusement.

Nous vous prions de croire à notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR M. DJENNAS
PROFESSEUR D'OPHTALMOLOGIE

Nous avons été auprès de vous à l'école de la clarté et de la rigueur scientifique, votre exemple est, à lui seul, un véritable enseignement de la volonté et du dévouement.

A NOS MAITRES DE L'UNIVERSITE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

INTRODUCTION

Dans le cadre des syndromes du 1er arc branchial, GOLDENHAR décrivait, en 1952, un syndrome malformatif caractérisé par un dermoïde du limbe, des appendices pré-auriculaires et une fistula auris congenita.

En rapportant dans sa thèse, une observation personnelle et 30 cas recueillis dans la littérature, GOLDENHAR n'avait pas l'intention de décrire un syndrome nouveau, mais il pensait que cet ensemble malformatif devait être rattaché à la dysostose mandibulo-faciale telle que l'avaient décrite FRANCESCHETTI et ZWAHLEN en 1944.

Avec un recul de vingt années, nous bénéficions à l'heure actuelle :

- d'un plus grand nombre d'observations cliniques concernant les anomalies des premiers arcs branchiaux ;

- des récentes acquisitions en Génétique humaine.

Deux observations personnelles nous conduisent à reconsidérer le syndrome de GOLDENHAR et à essayer d'en déterminer plus exactement la place nosologique.

Au cours de cette étude nous envisagerons successivement :

I - L'HISTOIRE ET L'EVOLUTION DES IDEES sur les syndromes malformatifs des structures anatomiques dérivant des premiers arcs branchiaux, (le syndrome de GOLDENHAR en particulier).

II - UN RAPPEL DU DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE normal et pathologique des premiers arcs branchiaux, de la face et de l'appareil oculaire.

III - LES DONNEES ESSENTIELLES CONCERNANT LA DYSOSTOSE MANDIBULO-FACIALE de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN.

IV - LES DONNEES CLINIQUES CONCERNANT LE SYNDROME DE GOLDENHAR

V - OBSERVATIONS :

A - Observations recueillies dans la littérature (73 observations faisant l'objet d'un tableau synoptique).

B - Deux observations personnelles.

C - Analyse de ces 75 observations.

VI - DISCUSSION

A - Le syndrome de GOLDENHAR doit-il être considéré comme une entité ou comme une forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale?

B - Quelle est l'étiologie la plus probable de ce syndrome ?

C - Conception nosologique du syndrome de GOLDENHAR.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET EVOLUTION DES IDEES SUR LES SYNDROMES MARFORMATIFS DES STRUCTURES ANATOMIQUES DERIVANT DES PREMIERS ARCS BRANCHIAUX (LE SYNDROME DE GOLDENHAR EN PARTICULIER)

Avant que GOLDENHAR (1952) ne mette l'accent sur la triade malformative (dermoïde de la cornée, appendices pré-auriculaires et fistula auris congenita), une trentaine d'observations a été consacrée à l'étude de ce syndrome.

Il semble que ce soit von ARLT (1843) qui, le premier, ait rapporté l'observation d'un syndrome associant une malformation de l'oeil, de l'oreille et de la mandibule, Puis HARTMANN (1889 ; 2 cas) et COWELL (1891 : 1 cas) ont noté la coexistence de dermoïde de la cornée, d'appendices pré-auriculaires et d'une fistula auris congenita.

En 1944, FRANCESCHETTI et ZWAHLEN rapportent deux cas de dysostose mandibulo-faciale ; ils réunissent à partir de la littérature des cas similaires complets et incomplets (décrits jusqu'alors sous différentes appellations) dont les premières observations semblent être celle de BERRY (1889) et TRAECHER - COLLINS (1900). Ce syndrome de dysostose mandibulo-faciale se caractérise surtout par une hypoplasie des maxillaires supérieur et inférieur, un aspect antimongoloïde des fentes palpébrales, une malformation de l'oreille externe, une tendance à la macrostomie, l'association possible de fentes, de fistules ou d'appendices surnuméraires entre la commissure labiale et l'oreille, ainsi que d'autres malformations appartenant à des territoires anatomiques situés loin de la face. En 1949, FRANCESCHETTI et KLEIN précisent que l'affection se transmet sur le mode autosomal dominant avec expressivité variable.

En 1952, M. GOLDENHAR rapporte, dans sa thèse, le cas princeps d'un garçon de 20 ans qui, depuis la naissance, présente, du côté gauche, un dermoïde du limbe, trois appendices pré-auriculaires et une fistula auris ; l'oreille est malformée, le tragus est à peine ébauché ; il existe une hypoplasie mandibulaire. Le frère jumeau de ce malade est normal mais l'oncle paternel présentait une malformation de l'oreille droite et le grand-père paternel avait un pied-bot.

Jules FRANCOIS (1954) décrit, sous le terme de "syndrome du premier arc branchial", un groupe de malformations où l'élément commun est l'aplasie ou l'hypoplasie du maxillaire inférieur ; mais il ne semble pas inclure le syndrome récemment décrit par GOLDENHAR parmi ces malformations du premier arc. C'est MAC KENZIE, en 1958, qui situe le syndrome de GOLDENHAR dans le cadre des syndromes du premier arc branchial. La même année, WEYERS et THIER décrivent un syndrome nouveau caractérisé par une anomalie oculaire (microphtalmie ou anophtalmie) une dysplasie maxillaire unilatérale et des malformations de la colonne vertébrale. Certains de leurs cas présentent des appendices pré-auriculaires.

En 1959 FRANCESCHETTI consacre une étude générale aux syndromes du premier arc et présente une classification en huit syndromes bien définis :

1 - La dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN (1944) qui occupe la place la plus importante par sa relative fréquence et par le fait qu'elle est la seule dont la nature héréditaire ait été démontrée ;

2 - La dysostose mandibulaire de NAGER DE REYNIER (1948), unilatérale ou bilatérale, est une forme déjà plus localisée qui paraît intéresser seulement le bourgeon mandibulaire ·

3 - Le syndrome oculo-auriculaire de GOLDENHAR (1952) qui fait l'objet de notre étude :

4 - La dysmorphie mandibulo-oculo-faciale de HALLERMANN (1948) et STREIFF (1950) avec microphtalmie bilatérale ;

5 - La dyscéphalie à tête d'oiseau avec nanisme, hypotrichose et atrophie cutanée de ULLTICH - FREMEREY - DOHNA (1953) (la forme décrite par J. FRANCOIS (1957) correspondant à la forme extensive de la précédente) ;

6 - Le syndrome "paralysie faciale congénitale avec malformations auriculaires" de GERARD (1951) ·

7 - Le syndrome oculo-vertébral de WEYERS - THIER (1958) ;

8 - L'otocéphalie qui peut être considérée comme la forme extrême du trouble du développement du premier arc branchial.

Cet aperçu historique pourrait laisser croire que le syndrome de GOLDENHAR occupe une place nosologique bien définie dans le cadre des syndromes du premier arc. En fait, cette situation nosologique est encore discutée :

- Certains auteurs, unicistes, conçoivent le syndrome de GOLDENHAR comme une simple forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale de type FRANCESCHETTI - ZWAHLEN.

- D'autres auteurs, dualistes, ne partagent pas ce point de vue, car si la notion d'hérédité est bien établie dans les cas de dysostose mandibulo-faciale, les cas de syndrome de GOLDENHAR paraissent tous (à quelques exceptions près) sporadiques. Sous l'angle étiologique, par conséquent, les deux syndromes paraissent s'opposer fondamentalement. Il existe aussi des raisons cliniques à cette conception dualiste.

En définitive, dans le cadre des syndromes des premiers arcs branchiaux, le syndrome de GOLDENHAR pose un problème nosologique assez difficile qui mérite une étude plus détaillée pour mieux le comprendre et mieux le classer.

X

X X

C H A P I T R E II

RAPPEL DU DEVELLOPEMENT EMBRYOLOGIQUE NORMAL ET PATHOLOGIQUE DES PREMIERS ARCS BRANCHIAUX, DE LA FACE ET DE L'APPAREIL OCULAIRE.

A - EMBRYOLOGIE NORMALE

Le développement embryologique de la face est complexe. Très tôt chez l'embryon, l'extrémité céphalique, en avance sur le reste du névraxe, se développe considérablement. Le mésoblaste au niveau de la région cervico-céphalique présente une organisation particulière : en effet, à part la formation de trois ou quatre somites occipitaux, le mésoblaste para-chordal, dans cette région ne métamérise pas et ne constitue que des somites virtuels ; le mésoblaste latéral est le siège d'une segmentation incomplète aboutissant à la formation d'une série d'épaississements dorso-ventraux (arcs branchiaux) séparés par des sillons (poches branchiales). Les arcs branchiaux ou viscéraux sont rangés les uns contre les autres dans le sens céphalo-caudal, formant la paroi latérale de la bouche primitive et du cou de l'embryon. Les arcs branchiaux sont tapissés (fig. 1) en dehors par l'épiblaste, en dedans par l'entoblaste. Au niveau des sillons on assiste à un rapprochement de l'entoblaste et de l'ectoblaste déterminant les poches ectoblastiques en dehors, les poches entoblastiques en dedans.

- Chez les Agnathes (poissons primitifs comme la Lamproie) les arcs viscéraux donnent exclusivement des branchies, mais chez les poissons téléostéens les premier et deuxième arcs cessent déjà d'intervenir dans la formation de l'appareil branchial vrai pour constituer le squelette et la musculature faciale. En définitive, chez ces poissons

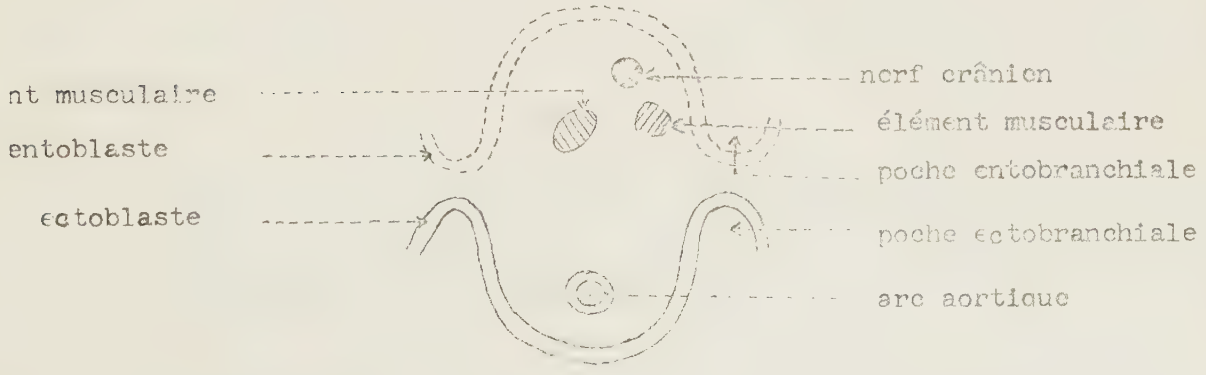

Fig. 1 : Formation des poches branchiales

ce n'est que le troisième arc qui est à destinée branchiale vraie, c'est à dire que très tôt, dans la philogénèse les deux premiers arcs s'individualisent et ont une destination éloignée de l'appareil branchial.

- Chez l'Homme on distingue quatre arcs branchiaux dans lesquels peuvent théoriquement se développer les mêmes éléments que chez les Vertébrés inférieurs à savoir :

- des éléments mésenchymateux : un squelette cartilagineux, des éléments musculaires et un arc vasculaire :

- un nerf crânien.

Le premier arc ou arc mandibulaire, le plus important ; qui contient la V° paire crânienne, est destiné à la mastication.
Il se divise (FIG. 2) à la 6ème semaine, en un bourgeon maxillaire supérieur et un bourgeon maxillaire inférieur. Le bourgeon maxillaire supérieur donnera naissance à l'apophyse zygomatique du temporal, à l'os malaire, à l'os maxillaire supérieur et à l'os palatin. Le bourgeon maxillaire inférieur donnera l'os maxillaire inférieur. La partie dorsale du premier arc, commune aux deux bourgeons correspondant au cartilage de MECKEL, donnera naissance au marteau, à l'enclume et au tragus (ce dernier étant plus particulièrement issu du mésenchyme sous-cutané).

Le deuxième arc, responsable de l'opercule chez les Poissons, participe, chez l'Homme, à la formation de la face et de l'oreille. Son squelette cartilagineux est représenté par le cartilage de Reichert d'où dérive l'étrier, osselet de l'oreille moyenne, l'os hyoïde et l'apophyse styloïde. De petits tubercules cartilagineux, les tubercules otiques, dérivant du 2ème arc vont confluer pour donner naissance au pavillon de l'oreille. Le rameau nerveux de cet arc donne le nerf facial.

Les sillons unissant les bourgeons se sont comblés vers la 9ème semaine, mais la première poche ectobranchiale séparant le premier arc du deuxième, persiste seule pour donner le conduit auditif externe (la partie entoblastique donnant la caisse du tympan et la trompe d'Eustache).

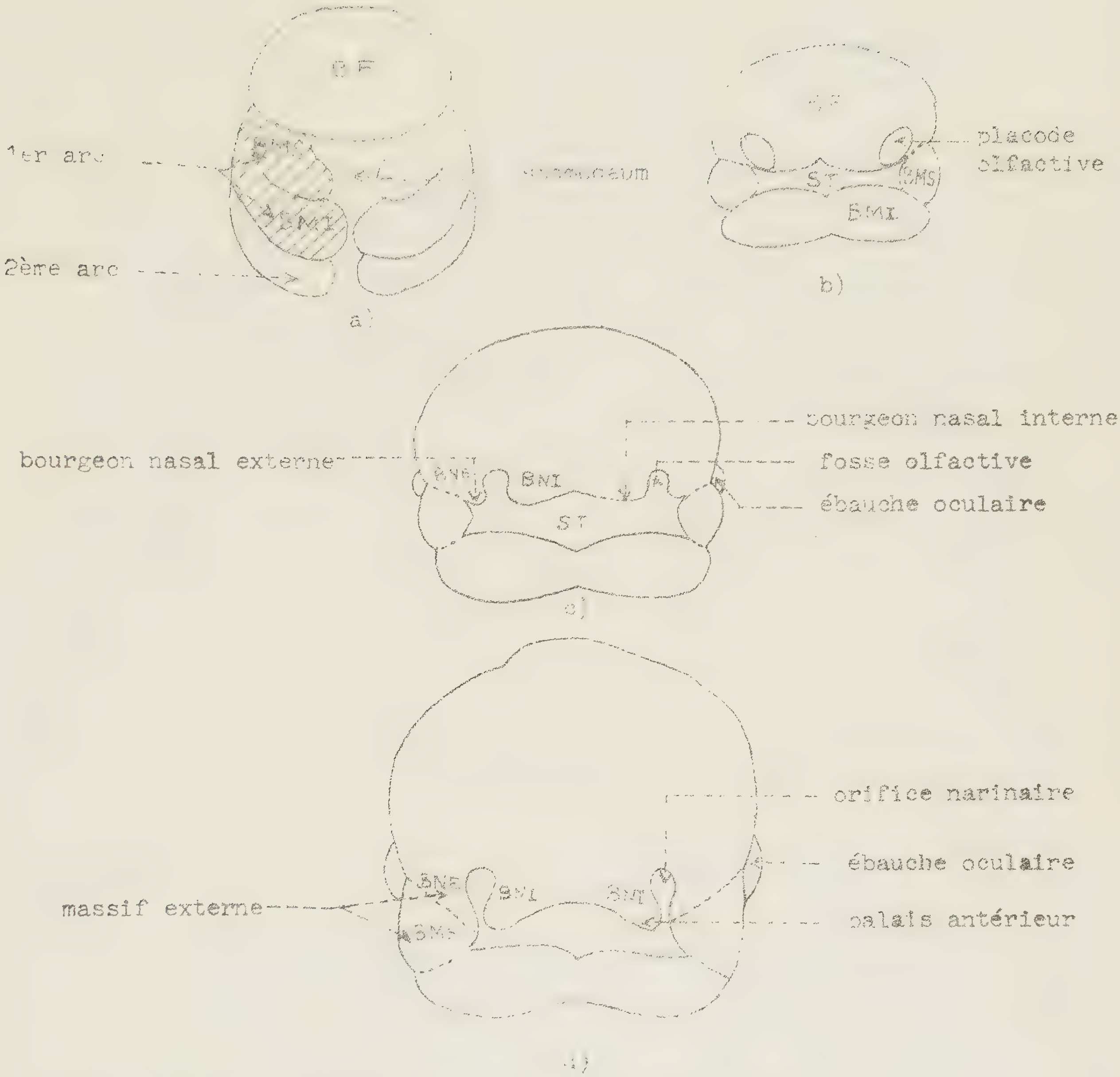

Fig. 2 : Evolution des bourgeons faciaux chez l'embryon.

"L'organogénèse de la face dépend de l'harmonieux développement non seulement du premier arc branchial, dont le rôle est sans doute essentiel, mais aussi du bourgeon frontal, du deuxième arc branchial et de la première fente branchiale" ([illegible] et Coll., 1965). Latéralement et dans la partie médiane et supérieure se développe un énorme bourgeon frontal, qui avec l'ensemble des bourgeons maxillaires supérieur et inférieur, limite ainsi le stomodeum ou bouche primitive. Le bourgeon frontal se différencie

en un bourgeon nasal externe et un bourgeon nasal interne. Entre les deux, une fente, la fente olfactive. Le sillon entre le bourgeon nasal externe et le bourgeon maxillaire supérieur, donne naissance, avant de s'effacer à un cordon cellulaire qui se creusera et réunira (Fig. 2,d) l'ébauche oculaire à la fosse nasale ; c'est le canal lacrymo-nasal.

Tandis que les sillons unissant les bourgeons se comblent et que la face (développée, rappelons-le, à partir des éléments du mésoblastes viscéral) prend une apparence humaine, le mésoblaste parachordal (voisin du mésoblaste viscéral) suit une évolution parallèle pour aboutir à la constitution des vertèbres. Ce processus est mieux compris depuis les travaux de SPEMAN sur la lèvre dorsale du blastopore ; ces travaux ont pu montrer qu'une embryogénèse normale implique une véritable chaîne d'inductions à partir de l'organisateur primaire ; celui-ci se différencie en chordomésoblaste d'où s'individualisent notamment les mésoblastes viscéral et parachordal. Ces cellules mésoblastiques possèdent un pouvoir inductif puissant et l'on comprend qu'un processus "dysinductif" puisse être à l'origine aussi bien de malformations faciales que de malformations viscérales. La malformation mandibulo-faciale relève d'une atteinte du mésoblaste viscéral, qui tient sous sa dépendance l'induction du système branchial ; les malformations occipito-vertébrales et nerveuses associées proviennent d'une atteinte du mésoblaste parachordal, qui dirige l'induction de l'ébauche nerveuse et de ses enveloppes.

La vascularisation du premier arc est assurée par trois systèmes successifs :

- le premier arc aortique qui disparaît rapidement ;
- puis par un rameau mandibulaire de l'artère stapédienne (2ème arc) qui disparaîtra au 3ème mois ;
- enfin, par l'artère maxillaire interne, branche de la carotide externe, qui constituerait le système vasculaire définitif de la région.

L'appareil oculaire va se développer en rapport intime avec les premiers arcs branchiaux. En effet, l'oeil primitif, constitué par la vésicule optique, est une véritable évagination du cerveau antérieur qui se développe latéralement pour entrer en contact avec l'ectoderme. Au point de contact l'ectoderme s'épaissit pour former (Fig. 3) la placode cristallinienne qui elle-même s'invagine pour donner la vésicule cristallinienne.

La vésicule optique, devenue cupule optique, entoure la vésicule cristallinienne. L'ectoderme va alors recouvrir l'ébauche oculaire pour donner l'épithélium de la cornée ; à ce niveau se forme un repli cutané par prolifération de l'épiblaste et du mésoderme sous-jacent qui donnera les paupières et la conjonctive. La sclère et l'uvée se développent à partir du mésoderme qui enveloppe la cupule optique. Le feuillet mésodermique qui comble l'espace séparant l'ébauche sclérocornéenne de

l'ébauche cilio-irienne, se divise en deux groupes cellulaires : le trabéculum scléro-cornéen et l'autre, plus profond, le trabéculum irien. Les auteurs ne sont pas d'accord sur le moment de la formation de la chambre antérieure qui se situerait entre le 3ème mois et le 5ème mois (WEEKERS, 1959).

L'angle irido-cornéen s'approfondit selon un mécanisme encore discuté : on a longtemps admis qu'il s'agissait d'une raréfaction du tissu mésodermique, mais les recherches plus récentes d'ALLEN, BURIAN et BRALEY (1955) tendent à admettre qu'il s'agit plutôt d'un clivage. Cette évolution embryologique domine la pathogénie des glaucomes congénitaux.

Quant à l'orbite, elle se constitue par un processus d'ossification membraneuse aux dépens du mésoderme qui enveloppe l'ébauche oculaire. Ce mésoderme péri-oculaire appartient :

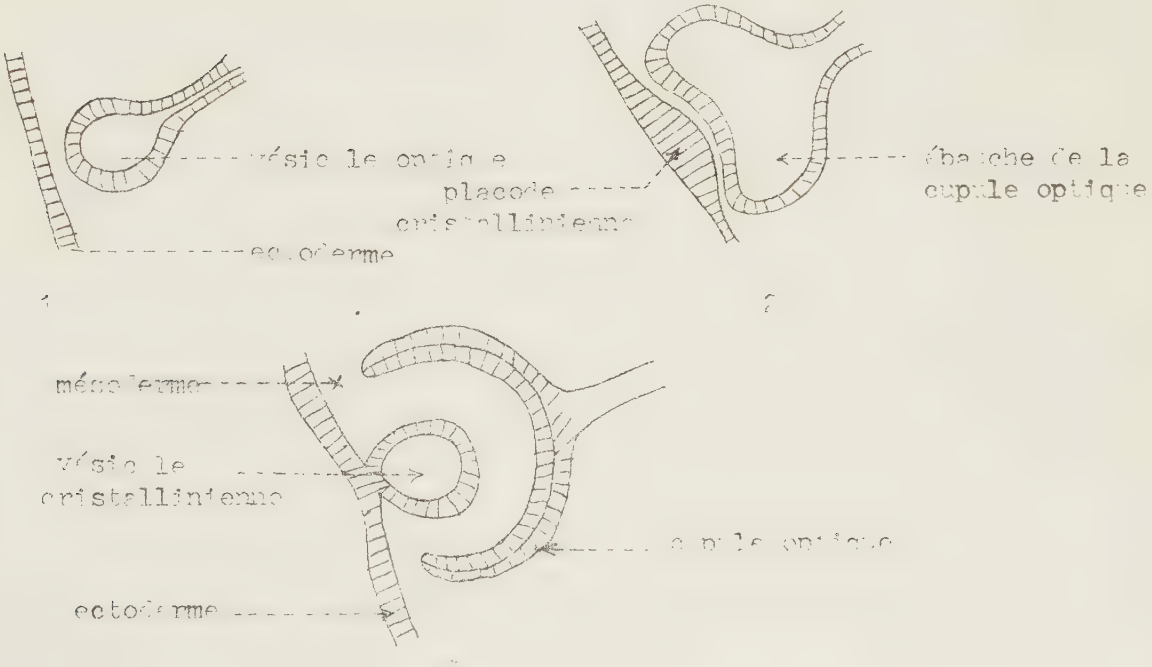

Fig. 3 : Schéma montrant les premiers stades de formation de l'ébauche oculaire.

- dans sa portion inférieure et externe, au bourgeon maxillaire supérieur (1er arc);

- dans sa partie interne, au bourgeon nasal externe (bourgeon frontal) ;

- dans sa partie postérieure, au mésoderme pré-et orbitosphénoïdal.

Donc à part la rétine visuelle et le vitré, la majeure partie de l'appareil oculaire et l'orbite dérivent de l'ectoderme et du mésoderme appartenant aux bourgeons faciaux (bourgeons maxillaires supérieurs et bourgeon frontal).

De ce rappel d'embryologie normale des premiers arcs branchiaux, de la face et de l'appareil oculaire nous retenons :

- l'individualisation très précoce, en philogénèse comme en onto génèse des deux premiers arcs branchiaux ;

- le fait que le tragus, l'enclume et le marteau dérivent du deuxième arc ;

- les vertèbres, issues du mésoblaste parachordal (voisin du mésoblaste viscéral), subissent une évolution parallèle à celle des arcs branchiaux ;

- la vascularisation de ces formations est assurée par des systèmes primaire, secondaire puis définitif, susceptibles de présenter des anomalies au cours des processus successifs de résorption ;

- au niveau de l'appareil oculaire, le tissu mésodermique, qui comble les espaces compris entre l'ectoderme neural et l'ectoderme cutané, semble appartenir au 1er arc.

B. EMBRYOLOGIE PATHOLOGIQUE (TERATOLOGIE)

Les notions essentielles d'embryologie normale que nous venons d'étudier, nous permettent de comprendre qu'une perturbation des processus ontogéniques complexes des premiers arcs branchiaux se traduit par des malformations faciales. Celles-ci se caractérisent (tableau I et II) avant tout :

1°) à partir du 1er arc :

- par l'aplasie ou l'hypoplasie du maxillaire inférieur (partie inférieure du premier arc) ; elle peut atteindre un degré variable.

STRUCTURES ANATOMIQUES DERIVEES DES PREMIERS ARCS BRANCHIAUX DONT LA DYSONTOGENESE EST RESPONSABLE DES MALFORMATIONS RENCONTREES DANS LES SYNDROMES DU 1ER ARC

STRUCTURES ANATOMIQUES	MALFORMATIONS CORRESPONDANTES	
BOURGEON MAXILLAIRE SUPERIEUR:	Hypoplasie de l'étage moyen	Anomalies de l'articulation temporo-maxillaire, malocclusion dentaire.
- Arcade maxillaire supérieure	de la face	
- Os malaire		
- Lames palatines	[illegible]	
- Lames ptérygopalatines	[illegible]	
BOURGEON MAXILLAIRE INFERIEUR:		
- Mandibule	Micro et rétrognathisme	
CARTILAGE DE MECKEL:		
- [illegible]	[illegible]	
[illegible]	Microtie	
- [illegible]	Agénésie du pavillon de l'oreille	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
TISSU MESENCHYMATEUX:		
- 7° paire crânienne	[illegible]	
1ère poche ectodermique:		
- Conduit auditif externe	[illegible] rétrécissement du conduit auditif, Fistules pré-auriculaires.	
1ère poche entodermique:		
- Oreille moyenne, trompe d'Eustache.	Hypoplasie de l'oreille moyenne.	

TABLEAU I

PERIODES CRITIQUES DU DEVELOPPEMENT DE QUELQUES EBAUCHES ET MALFORMATIONS CORRESPONDANTES CHEZ L'EMBRYON HUMAIN

Ebauche en développement	Malformations	3è Sem	4è Sem	5è Sem	6è Sem	7è Sem	8è Sem	9è Sem	3èMois
Vésicule optique	Anophtalmie	xxxxxxx	xxxxxxx						
	Microphtalmie avec colobome choroïdien			xxxxxx	xxxxxxx				
	Microphtalmie sans colobome choroïdien					xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	
Fermeture de la fente colobomateuse	Colobome total			xxxxxx	xxx				
	Colobome palpébral				xxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	
	Colobome irien								xxxxxx
Cristallin	Cataracte centrale		xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx			
	Cataracte zonulaire						xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx
Fermeture de l'arc neural et vertèbral	Spina bifida avec dysplasie médullaire			xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx			
	Spina bifida sans dysplasie médullaire						xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx
Cloisonnement des cavités cardiaques	Cardiopathie congénitale			xxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxx		
Appareil auditif	Surdité				xxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx
Dents	Malformations dentaires				xxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	

TABLEAU II

L'atrophie du maxillaire inférieur peut être complète et constitue alors l'otocéphalie ; conditionnée par l'atrophie du premier arc branchial. Cette anomalie est incompatible avec l'existence" (HENRI-FISCHER, 1929) ;

- par des anomalies du tragus (partie dosale du premier arc commune aux deux bourgeons maxillaire supérieur et maxillaire inférieur) ;

- par la persistance de fentes ou de fistules sur la ligne unissant la bouche au conduit auditif externe.

2°) A partir du 2ème arc :

- par des anomalies du pavillon de l'oreille ;

- par des anomalies oculaires (éléments mésodermiques et ectodermiques).

La coexistence de deux pôles malformatifs, face et vertèbres, peut s'expliquer, d'une part, par une atteinte primitive de l'organisateur primaire et, d'autre part, par un trouble des rapports d'induction réciproques existant entre le mésoblaste parachordal et le mésoblaste viscéral (KISSEL, DUREUX et TRITON, 1957).
Les malformations vasculaires à distance, telles qu'une malformation cardiaque, peuvent traduire un désordre vasculaire général aux premiers stades du développement embryonnaire ; désordre qui, au niveau des premiers arcs branchiaux, par un défaut d'irrigation, conditionnerait les malformations faciales.

D'autres malformations associées relèvent d'un trouble de la coalescence des bourgeons faciaux pour aboutir aux classiques anomalies : bifidité de la luette, division du palais dur antérieur, bec-de-lièvre unilatéral ou bilatéral (gueule-de-loup). Les associations maxillo-oculaires paraissent fréquentes. Elles associent aux anomalies maxillaires soit des anomalies des annexes (colobome des paupières), soit des anomalies du globe oculaire (dermolipome) : dans le premier cas la pathogénie s'explique assez bien puisque, nous l'avons vu, paupières et paroi externe de l'orbite dérivent en partie du premier arc. Par contre, l'origine des dermoïdes du limbe ne paraît pas aussi simple (cf. p. 27).

L'association d'anomalies du 1er arc et d'anomalies de la vésicule optique est d'interprétation plus délicate puisqu'elle porte sur deux systèmes embryologiquement différents ; ces malformations dépendent sans doute d'un trouble plus général du développement de l'embryon à un moment précis de son évolution. C'est ce qu'ont montré GIROUD et LELIEVRE, KALKANY et Coll. En provoquant une avitaminose B 2 chez la rate gestante, ils ont obtenu des malformations du type : bec-de-lièvre, fente palatine, micrognathie, associées à un trouble du développement de la vésicule optique (microphtalmie). De telles constatations ressemblent assez bien aux anomalies rencontrées en clinique humaine.

CHAPITRE III

DONNEES ESSENTIELLES CONCERNANT LA DYSOSTOSE MANDIBULO-FACIALE DE FRANCESCHETTI - ZWAHLEN

La forme typique de dysostose mandibulo-faciale ou syndrome de FRANCESCHETTI-ZWAHLEN répond aux caractéristiques suivantes :

1 - les fentes palpébrales ont une direction anti-mongoloïde avec ou sans déformation colobomateuse de la moitié externe de la paupière inférieure (plus rarement de la paupière supérieure) et quelquefois une absence des points lacrymaux ;

2- une hypoplasie constante de la mandibule créant un faciès caractéristique en "tête de poisson" ainsi qu'un prognatisme supérieur ; une atrophie des os malaires généralement plus marquée d'un côté que de l'autre (d'où une légère asymétrie faciale) ;

3- une malformation de l'oreille externe comprenant une aplasie plus ou moins complète (microtie, absence totale de pavillon), souvent une implantation basse avec respect du lobule et de la conque et quelquefois l'association d'appendices pré-auriculaires, occasionnellement une malformation de l'oreille moyenne ou de l'oreille interne ;

4 - une tendance nette à la macrostomie, au palais ogival, à l'implantation anormale des dents et à la malocclusion dentaire du type mordex apertus (existence d'une béance antérieure en position d'occlusion), une quasi-absence d'angle naso-frontal (nez grec) et souvent des sinus frontaux très pneumatisés ;

5 - une implantation des cheveux atypique avec une bande anormale chevelue s'étendant vers les joues ;

6 - quelquefois l'association de fentes résiduelles ou de fistules borgnes situées entre la commissure labiale et l'oreille ; de dermoïde épibulbaire ;

7 - d'autres malformations associées plus rares : bec-de-lièvre, anomalies vertébrales, malformations cardiaques, cryptorchidie.

DUREUX (1955) propose de regrouper les différents éléments en une triple association malformative :

1 - <u>des malformations de l'étage inférieur de la face</u> :

- hypoplasie du maxillaire inférieur,
- macrostomie, fistules borgnes, malformations dentaires.

2 - <u>des malformations de l'étage supérieur de la face</u> :

- hypoplasie du malaire (et parfois du maxillaire supérieur),

- obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
- angulation anormale des cils ou colobome palpébral,
- effacement de l'angle naso-frontal avec élargissement de la racine du nez.

3 - des malformations de l'oreille externe :

par exemple, atrésie du pavillon ou pavillon dysplasique, avec possibilité d'appendices pré-auriculaires.

Ces anomalies se trouvent diversement assemblées suivant les observations, ce qui a conduit FRANCESCHETTI et Coll. (1959) à proposer une classification en cinq formes :

1 - formes typiques complètes : elles comportent nécessairement les quatre premières séries malformatives décrites initialement (malformations des paupières, atrophie de la mandibule et des os malaires, malformations des oreilles externes) et plusieurs anomalies accessoires ;

2 - formes incomplètes : qui nécessitent pour entrer dans ce cadre une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales et une atrophie malaire et mandibulaire (mais en général il n'existe pas de malformation auriculaire) ;

3 - formes abortives ou mineures souvent rencontrées,

4 - formes unilatérales : pour lesquelles on doit remarquer qu'il n'existe semble-t-il, aucun cas dans la littérature, où le syndrome soit typique et complet d'un côté avec un côté opposé strictement normal ; lorsqu'un cas est unilatéral strict la séméiologie du côté atteint est atypique. Ces cas unilatéraux atypiques relèveraient d'une origine propre (WAARDENBURG, FRANCESCHETTI et KLEIN, 1961).

5 - Formes atypiques, qui se caractérisent le plus souvent (outre les trois symptômes nécessaires au diagnostic, comme pour les formes incomplètes), par l'apparition de malformations associées, qui apparaissent aujourd'hui nombreuses et débordent le cadre des "anomalies accessoires" de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN (1944).

Parmi les malformations "à distance" associées à la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN, on doit retenir, bien que rarement rencontrées, la possibilité de malformations vertébrales : Spina bifida (DEBUSMANN, 1940 ; FRANCESCHETTI et KLEIN, 1949 ; BREGEAT et NAUD, 1949 ; PAUFIQUE et Coll., 1952) et de malformations cardiaques (WAARDENBURG, FRANCESCHETTI et KLEIN, 1961).

La transmission héréditaire de cette malformation paraît bien démontrée par les observations de DEBUSMANN (1940) où trois générations sont atteintes, BROHM et KLUSKA (1948, 3 générations), STRAITH et LEWIS (1948, 2 générations), ROUSSEL (1952, 4 générations), BOOK et FRACCARO (1955) et ZWEYMULLER et STUR (1957). L'étude de ces cas semble indiquer une hérédité autosomale dominante mais à pénétrance variable.

On trouve aussi, dans la littérature, un certain nombre d'observations dans lesquelles d'autres membres de la même famille présentent un syndrome incomplet (BERRY, 1889 ; ISAKOWITZ, 1927 ; LEOPOLD et Coll., 1946 SCHACHTER, 1947 ; WAARDENBURG and NAVIS, 1949 ; ZUNIN et DE TONI, 1954 ; GAYRAL, 1955 ; ZUNIN et BIANCHEDI, 1958

Il existe des syndromes complets de dysostose mandibulo-faciale qui sont pourtant sporadiques. Il pourrait s'agir ici de phénocopies. A ce sujet GRANRUD (1953) trouve, dans 4 cas sur 5, une cause probable d'embryopathie dans une affection de la mère pendant la grossesse : grippe et hémorragie utérine à la 5ème semaine (cas 1), rubéole à la 12ème semaine (cas 2), diphtérie à la 5ème semaine (cas 3), tentative d'avortement par injection d'iode dans la cavité utérine (cas 4).

En résumé, la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN est caractérisée avant tout par une hypoplasie mandibulaire, une hypoplasie malaire entraînant un aspect anti-mongoloïde des fentes palpébrales et des malformations du pavillon de l'oreille. Il s'agit donc d'une atteinte des deux premiers arcs branchiaux. Il est possible de rencontrer des éléments qui appartiennent à la triade de GOLDENHAR (dermoïdes épibulbaires, appendices pré-auriculaire et fistule borgnes). Il n'est pas rare non plus de retrouver, parmi les malformations "à distance", des anomalies vertébrales et des cardiopathies telles que l'on en voit dans le syndrome de GOLDENHAR.

Il faut dès à présent souligner le mode de transmission héréditaire autosomale dominante comme caractéristique essentielle et quasi-constante du syndrome.

Y

Y X

C H A P I T R E IV

DONNEES CLINIQUES CONCERNANT LE SYNDROME DE GOLDENHAR

Si les observations relatant une des trois malformations caractéristiques du syndrome de GOLDENHAR (dermoïde du limbe, appendices pré-auriculaires ou fistula auris) ou deux d'entre elles associées (en général dermoïde et appendices pré-auriculaires) sont assez souvent rencontrées, la triple association est, par contre, rare. En effet, GOLDENHAR n'en avait retrouvé que trois observations dans la littérature (deux de HARTMANN, 1889 ; un de COWELL, 1891).

GOLDENHAR a rapporté une observation du syndrome qui était unilatéral et comportait à gauche, un dermoïde du limbe, trois appendices pré-auriculaires, un pavillon rudimentaire, une fistule borgne et une hypoplasie mandibulaire.

A) - LE DERMOIDE EPIBULBAIRE.

1) - Etude clinique :

Les dermoïdes épibulbaires ont fait l'objet d'une étude générale récente (HAYE, HAUT et SANDER, 1969) dans laquelle nous apprenons que MAUCHARD, le premier, aurait signalé l'existence de dermoïdes épibulbaires ; cet auteur rapporte le cas d'un homme qui présentait une tumeur avec des poils au niveau de l'angle externe de l'oeil. Cependant THOMAS (1955) estime que c'est SAMUELS, qui le premier, en 1742, a décrit un dermoïde épibulbaire. MASSARS de CAZALES donna, en 1766, une description plus complète que celle de MAUCHARD et publia son observation sous le titre suivant : "Sur quelques hémorragies et en particulier, sur un poil qui a pris naissance dans le globe de l'oeil gauche et qu'on est obligé d'arracher plusieurs fois".

La première classification d'ensemble est de RYBA (1853) ; il dénomme cette tumeur "dermoïde" ; il en fait la première étude pathologique originale et fait remarquer qu'on doit considérer les dermoïdes comme possédant une structure en tout semblable à celle de la peau.
Ce sont des ilôts de paupières adhérant au globe oculaire. Il souligne la fréquence des colobomes palpébraux associés. Puis PICQUE (1886) avec 94 cas et MITALSKY (1891) avec 75 cas apportent les premières statistiques importantes. LAGRANGE (1901), dans le traité des tumeurs de l'oeil, leur consacre une importante étude.

IDA MANN (1937) propose une classification en trois degrés selon leur étendue et leur gravité qui est encore admise de nos jours :

Le premier degré : est de loin le plus fréquent : sur 140 000 malades ayant consulté dans le service du Pr. G. OFFRET (Hôpital Cochin puis Hôpital de l'Hôtel Dieu) HAYE et Coll. (1969) relèvent 12 dermoïdes et 1 lipodermoïde.

Les dermoïdes épibulbaires se situent le plus souvent à cheval sur le limbe (71 sur 94 pour GUIGNOT, 1938), la majorité dans le quadrant inféro-externe on les retrouve encore dans l'angle externe au niveau du cul-de-sac conjonctival ou à l'angle interne où ils peuvent recouvrir la caroncule. Ils sont quelquefois strictement cornéens.

Le plus souvent il s'agit d'une tumeur unique mais il peut exister des tumeurs multiples (2, 3 ou 4 dermoïdes du même côté) et bilatérales. Dans le syndrome de GOLDENHAR le dermoïde se situe au niveau des 2 yeux dans 2/3 des cas. Dans l'ensemble le volume de la tumeur varie de la taille d'une lentille à celle d'un pois. Sa forme est variable ; le plus souvent ovalaire à grand axe horizontal, elle est parfois arrondie elle a souvent une certaine épaisseur, elle est parfois plate et exceptionnellement pédiculée ; sa coloration peut être blanc opaque ou jaunâtre selon son contenu en lipides (EMERIT et VERNANT 1966) ; il peut être rosâtre s'il est vascularisé. La surface est souvent grenue, parfois lisse ou couverte de sillons, dans de rares cas le dermoïde est recouvert d'un enduit sébacé sécrété par ses propres glandes. La consistance est dure (sauf pour les dermolipomes). il existe très fréquemment des poils à la surface ; c'est même ce caractère qui avait frappé les anciens auteurs. Avant la puberté ces poils sont fins, clairs, visibles seulement à la loupe. Au moment de la puberté, ils deviennent de la couleur des cheveux, raides, habituellement peu nombreux, parfois très longs.

Il peut exister une infiltration sur la cornée adjacente au dermoïde : cette infiltration cornéenne ressemble à un arc sénile concentrique à la base de la tumeur et qui tend à progresser aussi longtemps que la tumeur est présente. L'adhérence du dermoïde à la cornée est très marquée ; il n'existe pas de plan de clivage entre le dermoïde et la cornée ; il est difficile de préciser s'il existe sous le dermoïde, une couche de parenchyme normal car après ablation, le lit du dermoïde reste légèrement opalescent. Sauf complications le dermoïde est absolument indolore. L'acuité visuelle est rarement tout à fait normale ; elle peut être abaissée par un astigmatisme important (souvent oblique et parfois irrégulier) ou peut être liée au fait que la tumeur empiète sur l'aire pupillaire.

Le deuxième degré correspond à des cas plus rares où toute la cornée est remplacée par un tissu fibro-graisseux plus épais qu'une cornée normale. Dans le cas de WOOD (1925), l'examen anatomo-pathologique a montré une cornée très épaissie (5mm) une base cornéenne large de (16mm), une chambre antérieure profonde (7 5mm), un angle irido-cornéen de type foetal avec existence de pigments sur la surface de la capsule cristallinienne. C'est en fait un dermolipome recouvert par un épiderme contenant de nombreux follicules pileux et des glandes sébacées ; en arrière il existe une membrane de Descemet et un endothélium.

Le troisième degré, encore plus rare, correspond aux cas où la tumeur dermoïde remplace tous les tissus depuis l'iris jusqu'à la surface cornéenne. Dans ces cas, il n'y a ni stroma irien, ni chambre antérieure. IDA MANN (1937) décrit un cas chez un enfant où l'oeil gauche était remplacé par une tuméfaction arrondie, mobile, pédiculée. A la palpation, la tumeur était dure. La masse était recouverte de peau (confirmation histologique). Au-dessous se trauvait une couche de tissu fibreux contenant des vaisseaux et des glandes sudoripares ; au-dessous on a trouvé une large couche de tissu fibro-graisseux ; dans l'ensemble le tissu fibreux prédominait et présentait de nombreuses zones de dégénérescence myxomateuse. La chambre antérieure, le stroma irien, le cristallin et le muscle ciliaire étaient absents. Le tiers postérieur de la tumeur était occupé par une cavité représentant le vitré. Au pôle postérieur la sclère et la choroïde de structure normale mais assez épaissies pouvaient être reconnues. Des parcelles de rétine furent retrouvées ; leur vascularisation était normalement riche.
IDA MANN estime que cette tumeur est due à une différenciation aberrante des couches de mésoblastes s'étendant entre la vésicule optique et la surface ectodermique - cette différenciation anormale s'est produite très tôt car elle a empêché le développement du cristallin.

En définitive, les trois degrés de la classification des dermoïdes épibulbaires d'IDA MANN correspondent à des affections d'aspect clinique assez différent - cependant lorsque l'on parle de dermoïde épibulbaire, il s'agit habituellement de cas appartenant au premier degré.

Il est bon de rappeler que le dermoïde épibulbaire est différent du "kyste dermoïde" qui est une tumeur contenant un liquide citrin et dont les parois sont tapissées d'épithélium.

2) - L'évolution des dermoïdes est en général la suivante : le dermoïde, habituellement de petite taille à la naissance, se modifie peu pendant l'enfance ; lors de la puberté, il augmente nettement de volume et souvent se couvre de poils très visibles. A cette époque la tumeur peut s'étendre en direction du centre de la cornée et même empêcher, par son volume la fermeture complète des paupières. SEDAN (1965) insiste sur l'importance considérable que peut avoir la progression plus ou moins tardive du dermoïde. SWANN (1948) estime qu'un traumatisme local, en particulier s'il survient au moment de la puberté peut provoquer une augmentation de volume du dermoïde. La progression du dermoïde peut entraîner une diminution de vision surtout si l'aire pupillaire se trouve atteinte et elle peut intéresser les voies lacrymales. Les dermoïdes peuvent être la cause d'une irritation conjonctivale si les poils sont nombreux ; une ulcération de la cornée au voisinage du dermoïde est alors possible.
Les dermoïdes sont essentiellement des tumeurs bénignes et leur dégénérescence est absolument exceptionnelle, cependant un cas (DUCLOS, 1912) est signalé dans la littérature où il s'agit d'une tumeur du limbe scléro-cornéen de l'oeil gauche, du volume d'une lentille de couleur

rouge sombre ; au moment de la naissance de l'enfant, il existait déjà un petit point rouge à ce niveau et ce n'est que dans les mois qui ont précédé l'opération que cette masse, jusque là stationnaire, a pris un développement rapide.
L examen anatomo-pathologique a montré que la pièce était composée d'un dermoïde du limbe avec en son centre, un épithélioma lobulé à globes épidermiques.

Après l'extirpation la tumeur ne récidive pas sauf dans un cas cité par COHEN (1924). Elle peut encore se transformer en kyste dermoïde (MATTSON, 1946).

3) --Diagnostic différentiel

La question qui se pose est de savoir si le dermoïde épibulbaire et le lipodermoïde forment deux affections distinctes ou deux aspects de la même affection simplement différenciés par la quantité de graisse qu'ils contiennent.
Le lipodermoïde serait plus fréquent chez la femme que chez l'homme alors que le dermoïde a la même fréquence dans les deux sexes (LAGRANGE, 1901).
La localisation caractéristique du lipodermoïde est le quadrant supéro-externe alors que le dermoïde se rencontre surtout dans le quadrant inféro-externe.
Le lipodermoïde est plus mobile et plus mou que le dermoïde. De plus les lipodermoïdes peuvent se prolonger derrière le globe oculaire ;(BLOCK, 1951 ; OFFRET et HAYE, 1959).
Par contre certains éléments rapprochent les dermoïdes épibulbaires et les lipodermoïdes. Outre la parenté anatomo-pathologique de ces deux tumeurs, on observe parfois un dermoïde et un lipodermoïde chez le même sujet ; il est alors difficile de penser qu'il s'agit de deux affections distinctes.
Le dermoïde ou lipodermoïde peuvent être indifféremment présents dans le syndrome de GOLDENHAR.
Le véritable diagnostic différentiel du dermoïde épibulbaire se pose avec :

- le lipome sous-conjonctival : il s'agit souvent en fait d'un dermolipome.

- le dermo-épithéliome de PARINAUD : tumeur congénitale qui siège près du bord externe de la cornée ; c'est un noevus achrome très vascularisé et kystique ;

- les papillomes : tumeurs épithéliales siégeant en particulier au niveau de la caroncule ou du limbe;

- l'épithélioma de la conjonctive d'aspect très différent : tumeur sessile en chou-fleur crevassée ou sous forme de tumeur ressemblant à un papillome où la vascularisation est importante ·

- enfin le ptérygion la pinguécula, la ptérygoïde sont facilement différenciés du dermoïde.

Il est évident que le diagnostic est grandement facilité toutes les fois qu'il existe les autres éléments de la triade syndromique de GOLDENHAR.

4) - L'étude chez l'animal est intéressante à envisager : les dermoïdes ont été décrits chez le boeuf, le porc, le cheval, le chien (en particulier Terre-Neuve, Saint Bernard) et les oiseaux. En 1906 BRANDES - d'ANVERS (cité par SEDAN 1965) a étudié la morphologie des différents poils poussant sur les dermoïdes selon l'espèce envisagée. Les poils du dermoïde sont durs et raides chez le chien, laineux chez le mouton, soyeux chez le porc et ce sont de véritables petites plumes chez l'oiseau.

SEDAN (1965) signale que "la caractéristique essentielle du dermoïde chez l'animal est la rendance à s'accroître et à s'étendre au point de pouvoir recouvrir toute la cornée".

5) - Anatomie pathologique.

L'examen microscopique montre un épiderme normal ; on y trouve en particulier une couche superficielle kératinisée, un stratum lucidum, un stratum granulum, des corps muqueux de Malpighi. Le derme, dont les papilles sont peu développées, contient des fibres élastiques et conjonctives et des leucocytes. On rencontre parfois des granulations pigmentaires dans les couches les plus superficielles. Le tissu cellulaire sous-cutané peut être retrouvé. Les fibres conjonctives et élastiques s'écartent et forment un tissu aréolaire comblé par la graisse d'abondance variable. Les poils et les glandes sébacées sont extrêmement fréquentes ; les glandes sudoripares sont rares ; les glandes de Meibomius sont exceptionnelles. La vascularisation est peu importante ; une, ou rarement plusieurs artérioles, se transforment en capillaires lorsqu'elles pénètrent le dermoïde. L'innervation est minime : quelques filets nerveux sont trouvés.

6 - Pathogénie.

De nombreuses théories destinées à établir l'origine des dermoïdes ont été proposées mais, la pathogénie des dermoïdes est encore discutée.

a) Théorie établie durant la deuxième moitié du XIXème siècle.

Pour RYBA (1853) lorsqu'il existe un colobome de la paupière supérieure, une partie de la conjonctive reste à découvert pendant la vie intra-utérine et prend les caractères des téguments externes. Pour de WECKER il s'agit d'un simple arrêt de la transformation histologique de la peau qui recouvre le bulbe oculaire et qui doit devenir conjonctive.

Pour VANDUYSE (1882) les dermoïdes sont des débris amniotiques ; la bride amniotique expliquerait à la fois le colobome palpébral et le

dermoïde. VASSEAUX admet aussi, comme cause primordiale, l'adhérence amniotique mais il lui fait jouer un rôle différent. PICQUE (1886) estime aussi que le dermoïde est lié à une adhérence palpébrale ; mais il ne pense pas que la pré-existence de brides amniotiques soit nécessaire.

b) Théories modernes.

BOLLACK et OFFRET (1937) ont rapporté le cas d'un malade présentant l'association d'un dermoïde, d'une corectopie et de kyste dermoïde des 2 tragus. Ils proposent de rechercher la cause du dermoïde dans une inflammation ou plutôt dans une intoxication qui agirait soit directement sur les organes en formation soit plutôt par l'intermédiaire d'un centre organogénétique. IDA MANN (1937) pense que le phénomène principal qui explique les dermoïdes est essentiellement une anomalie de différenciation des cellules embryonnaires pluri-potentielles siègeant entre les bords de la vésicule optique et sur la surface ecto-dermique. SINHA et MISHRA (1950) pensent également que la pathogénie des dermoïdes s'explique par des anomalies atteignant le mésoderme placé entre la surface ectodermique et les lèvres de la cupule optique. En réponse à l'évolution anormale de l'environnement, l'ectoderme de surface au lieu de se développer en cornée et conjonctive donne la peau. LEGRAND HERVOUET et LENOIR (1954) estiment que les dermoïdes épibulbaires font partie des tumeurs dysgénétiques. Ces tumeurs reconnaissent comme origine, suivant la définition de REDSLOB "le développement en un organe qui n'en contient pas d'ordinaire, de tissu provenant du développement d'une cellule embryonnaire qui a été entraînée au cours de remaniements embryogénétiques."

VANNAS (1955) reprenant une théorie de SORSBY explique le dermoïde par un arrêt survenu dans la soudure des fentes palpébrales embryonnaires (qui se forment au cours du 2ème mois de la vie embryonnaire à partir de deux replis ectodermiques) avec adhésion du bord de la paupière à la surface du globe oculaire.

DUREUX (1955), dans sa thèse, note l'association fréquentes des dermoïdes épibulbaires et de colobomes des paupières. Pour lui, ces deux anomalies entrent dans le cadre des malformations colobomateuses du globe oculaire.

c) - Cas particuliers

Les cas particuliers où le dermoïde existe chez un malade présentant un syndrome du 1er arc peut poser le problème plus général de l'association d'anomalies du premier arc aux anomalies de la vésicule optique. SARAUX et BESNAINOU (1965) estiment qu'un trouble de la vascularisation du premier arc, s'il survient à une période critique du développement, peut entraîner l'association d'anomalies de l'oeil et du premier arc.

B) LES APPENDICES AURICULAIRES SURNUMERAIRES

Les appendices pré-auriculaires sont soit isolés soit associés à un trouble du développement de l'oreille externe ou à des malformations très diverses dont le syndrome de GOLDENHAR constitue un exemple GRADENIGO (1891) les décrivit chez un foetus porteur également de malformations des membres et d'une imperforation anale.

Ils sont le plus souvent situés en avant du tragus (ou même sur lui) ; on peut aussi les trouver, mais très rarement, sur le lobule leur situation la plus habituelle est la ligne joignant la commissure des lèvres au tragus. Ils sont unis ou bilatéraux, symétriques ou asymétriques. Leur nombre et leur taille sont variables. Ils sont parfois si volumineux et si disgracieux que les parents en demandent l'ablation peu après la naissance. Ils peuvent être sessiles ou pédiculés, uniques ou multiples. Ils sont de forme arrondie ou irrégulière, de consistance variable, indolore ; PAUFIQUE et Coll. (1952 et ZOLOG (1971) décrivent un bourgeon cutané "en pont" reliant le tragus à l'anthélix. Ces appendices ne dégénèrent jamais. Ils n'ont d'autre inconvénient qu'esthétique.

Histologiquement, ces appendices sont constitués de peau contenant des follicules pileux et des glandes sébacées et sudoripares, de derme, de tissu adipeux, séparé par des cloisons fibreuses et de cartilage formant un axe ramifié.

C'est VIRCHOW (1864) qui, le premier, indique que ces appendices pré-auriculaires proviennent d'un trouble du développement du premier arc branchial. VAN DUYSE (1882), par contre, les considère, de même que les dermoïdes épibulbaires auxquels il les assimile, comme des restes de brides amniotiques ; mais cette théorie n'a pas été retenue.

C) LA FISTULA AURIS CONGENITA

La fistula auris congenita est moins fréquente que les deux autres signes du syndrome de GOLDENHAR. Elle est quelquefois isolée mais peut être associée aux appendices auriculaires surnuméraires (avec ou sans dermoïde du limbe). Sa localisation est surtout prétragienne sur la ligne joignant la commissure labiale au tragus, mais elle peut être située sur le lobule. Elle peut être unique ou multiple, uni ou bilatérale ; son diamètre est normalement inférieur à 7 mm et sa profondeur varie généralement de 6 à 9 mm. Elle est habituellement sèche mais peut donner lieu à un écoulement intermittent ou continu. Ses bords sont recouverts d'un épithélium histologiquement normal.

VIRCHOW (1864) en faisait un vestige de la première fente branchiale ; pour STAMMERS (1926), elle résulterait d'un manque de coalescence des bourgeons auriculaires ; bien d'autres théories ont été élaborées à son sujet, montrant surtout que pour elle, comme pour les deux autres éléments du syndrome de GOLDENHAR, le problème pathogènique reste à résoudre.

Dans l'observation princeps de GOLDENHAR, la fistule était

présente mais beaucoup d'auteurs admettent que ce signe rare, n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic de syndrome de GOLDENHAR, (il est évident que la fréquence de ce syndrome varie suivant que l'on exige ou non la présence de la fistula auris pour établir le diagnostic).

D) LES MALFORMATIONS ASSOCIEES A LA TRIADE CLASSIQUE

Parmi les malformations associées au syndrome de GOLDENHAR on peut distinguer :

- les malformations oculaires,
- les malformations auriculaires,
- les malformations faciales,
- les malformations à distance.

1) Parmi les malformations oculaires la plus fréquente est constituée par le colobome palpébral ; presque toujours unilatéral et localisée entre le tiers interne et moyen de la paupière supérieure (à la différence de ce qu'on observe dans le syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN où c'est la paupière inférieure qui est habituellement intéressée). Quelquefois le siège du dermoïde correspond parfaitement à celui du colobome de telle sorte que lorsque le sujet ferme les yeux le dermoïde se loge dans le colobome (HAYE et Coll. 1969).

D'autres malformations oculaires ont aussi été notées dans le syndrome de GOLDENHAR. Il peut s'agir de microphtalmie (HOFFMAN-EGG, 1953), d'atrophie de l'iris (JORIO, 1948) d'atrophie chorio-rétinienne (ZOLOG et Coll., 1971), de colobome irien (HOFFMAN-EGG, 1953 ; GOLDSCHMID, 1969), de corectopie (BOLLACK et OFFRET 1937) ; de syndrome de DUANE (GUILLERMO VELEZ, 1970). Par ailleurs un dermoïde important peut atteindre l'angle irido-cornéen et l'iris ; tel est le cas de GARNIER (1951) où l'auteur, après ablation chirurgicale des dermoïdes épibulbaires, a pu noter à la gonioscopie la présence de tissu mésenchymateux dans l'angle camérulaire mais sans apporter la notion d'une hypertonie. Mais à notre connaissance le glaucome n'a jamais été cité dans le syndrome de GOLDENHAR.

2) Les malformations auriculaires

Aux appendices pré-auriculaires et à la fistula auris congenita sont souvent associées des malformations auriculaires portant sur l'oreille externe et l'oreille moyenne (Fig. 4). L'oreille interne ne semble pas être touchée.
Les anomalies auriculaires avaient déjà été signalées par HARTMANN (1889) dont un malade présentait une asymétrie de taille des oreilles. GOLDENHAR insiste sur les "dysmorphie du pavillon de l'oreille" et dans son observation personnelle décrit "une oreille rudimentaire avec absence de la partie antérieure montante de l'hélix, avec un tragus à peine ébauché et un conduit auditif externe étroit".
Les malformations de l'oreille externe sont réprésentées par l'absence

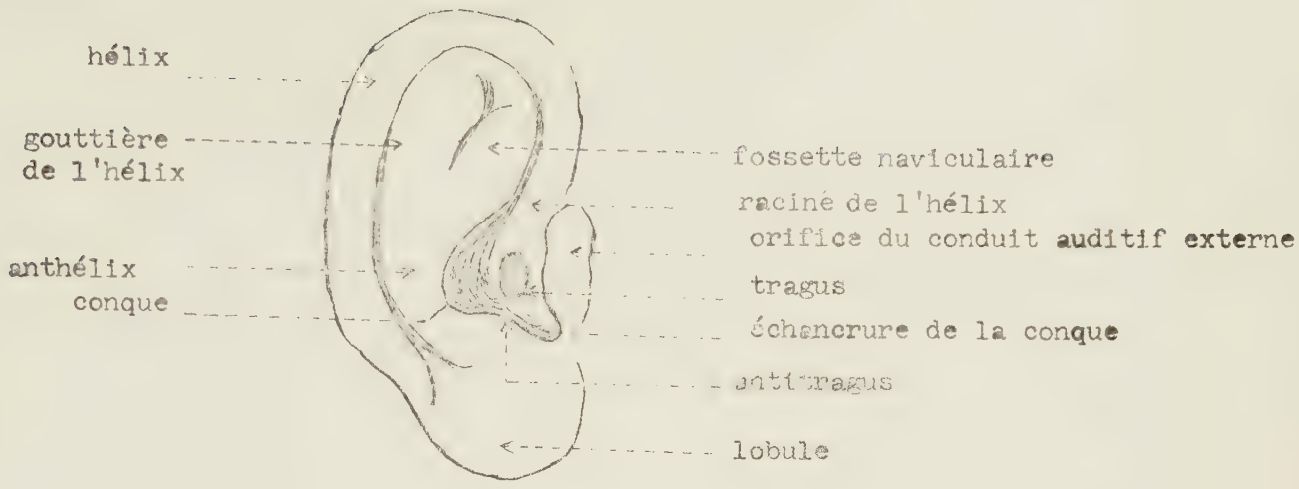

Fig. 4 : Oreille externe normale, rappel des différentes parties anatomiques.

unie ou bilatérale du pavillon, par une microtie, par un pavillon réduit à un bourrelet rudimentaire fibro-cartilagineux. La réduction peut porter sur l'hélix, l'anthélix, l'antitragus, le lobule. Les oreilles peuvent être mal ourlées. Le pavillon est rarement hypertrophié. Il peut avoir une implantation basse et asymétrique. L'aplasie du tragus est quelquefois signalée (cf. p. 56) ; dans un cas le tragus est apparu bilobé (ZOLOG, 1971). Le conduit auditif externe est souvent normal mais il peut être atrésique et même imperforé. L'examen otologique permet de constater quelquefois une absence de tympan, le conduit auditif externe se terminant en cul-de-sac cutané. Enfin il existe, assez rarement, des troubles unis ou bilatéraux de l'audition, avec des oreilles externes normales : ces troubles correspondent à une surdité de transmission.

3) Les malformations faciales

Les malformations faciales associées au syndrome de GOLDENHAR appartiennent le plus souvent à la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN, tels sont :

a) l'aspect antimongoloïde des fentes palpébrales (qui serait, selon EMERIT et VERNANT, 1966, toutefois moins accentué dans le syndrome de GOLDENHAR que dans celui de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN ;

b) l'hypoplasie de la mandibule, fréquemment trouvée dans le syndrome de GOLDENHAR (2/3 des cas) ; cet élément est probablement l'argument clinique le plus important pour rattacher ce syndrome aux syndromes des premiers arcs branchiaux ;

c) l'asymétrie faciale plus ou moins nette ·

d) une malformation de l'oreille externe et occasionnellement de l'oreille moyenne ;

e) une tendance à la macrostomie .

f) des ailes du nez peu développées .

g) des fentes résiduelles (bec-de-lièvre, fente palatine ou simplement palais ogival) ;

h) une langue bifide, un double frein de la langue ;

i) des anomalies dentaires.

4) Les malformations "à distance"

Des malformations à distance sont quelquefois signalées.

Parmi elles on compte :

a) des anomalies des côtes (NEIMANN et Coll., 1966) ; une absence de côte (ZOLOG, 1971) ; des côtes cervicales (CERNEA et Coll., 1972) ;

b) des anomalies des membres (COLLOMB, 1905 ; GORLIN et Coll., 1963 ; MANDELCORN et Coll. 1971) ;

c) des anomalies de l'appareil urinaire (GORLIN et Coll., 1963 ; BERTHELON et CREMER, 1968 ; MANDELCORN, 1971 ; ZOLOG, 1971).

d) une méningocèle (WOLFF. 1959) ;

e) des anomalies cardiaques.

La fréquence des malformations cardiaques dans le syndrome de GOLDENHAR ne semble pas être très élevèe. L'article original ne signale aucune anomalie cardiaque dans le tableau des malformations associées portant sur 30 observations. Dans la littérature récente, nous avons colligé 43 observations mais nous n'avons retrouvé que 4 cas associant une cardiopathie : tel est le cas du malade de GORLIN et Coll. (1963) qui est un nourrisson présentant une communication interventriculaire sur un coeur en lévoposition extrême, cette dernière secondaire à une atrésie du poumon gauche.

Le cas d'EMERIT et VERNANT (1966) est celui d'un syndrome de GOLDENHAR typique qui présente une communication interauriculaire, une communication interventriculaire, une dextrocardie avec transposition corrigée des gros vaisseaux.

Le troisième cas rapporté par BERTHELON et CREMER (1968) est celui d'un jeune garçon qui présente un syndrome de GOLDENHAR et de nombreuses malformations rénales, uréthrales, anales, vertébrales ; l'anomalie cardiaque consiste en un coeur hypertrophié avec souffle systolique pour lequel l'EGG montre une surcharge droite.

Le quatrième cas relevé dans la littérature est celui de BOYER (1968) : il s'agit d'un garçon porteur d'un syndrome de GOLDENHAR chez qui l'examen cardiaque révèle une communication interventriculaire typique.

La fréquence des cardiopathies congénitales ne semble pas plus élevée dans le syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN. En effet, en colligeant 52 cas de ce syndrome, ROBBINS (1963) a découvert 3 cas de cardiopathies congénitales : 2 communications interventriculaires et coareration de l'aorte. Des malformations cardiaques isolées ont été signalées par GALLOCHER (1949) dans les familles de malades porteurs de syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN.

Il est intéressant de rapprocher ces constatations de celles observées dans un autre syndrome du premier arc : le syndrome décrit, en 1923, par Pierre ROBIN, caractérisé par une triade symptomatique : micrognatie, glossoptose, fissure palatine. En effet les cardiopathies congénitales y sont fréquemment retrouvées (25 % des cas pour BRETON et Coll., 1963 ; 13 % des cas pour SARRADE - LOUCHEUR, 1957 ; 25 % des cas pour LAWTON et Coll., 1961).
Les pièces d'autopsie ont montré un canal artériel, une communication interauriculaire, une communication interventriculaire et des cas de coarctation.
De tels cas font penser que la présence d'une malformation cardiaque chez un malade présentant un syndrome du premier arc n'est probablement pas une simple coïncidence.

f) Les anomalies vertébrales

Ce sont de loin les plus fréquemment retrouvées dans le syndrome de GOLDENHAR. ZARFL (1935) est le premier à noter chez un enfant né de grossesse tubaire, des appendices auriculaires des épidermoïdes du globe, des fentes palpébrales antimongoloïdes et des anomalies multiples de la colonne vertébrale. Mais c'est surtout après l'individualisation du syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN (1944) que certaines observations mentionnèrent les anomalies vertébrales ; mais, celles-ci sont le plus souvent simplement citées comme des épiphénomènes.

En 1949, FRANCESCHETTI, BROCHER et KLEIN publiaient l'observation d'un homme de 39 ans qui présentait une dysostose mandibulo-faciale unilatérale droite, un torticolis et une scoliose cervicale supérieure, un processus paramastoïde plus prononcé à droite qu'à gauche, une subluxation atloïdo-axoïdienne, une soudure C 6 - C 7, une soudure des épineuses D 1 - D 2, un spina D 2, deux hémi-vertébres cunéïformes congénitales D 4 et D 6 dont chacune avait une côte, une sacralisation de L 5 à gauche et un spina de S 1 et S 2.

En 1951 paraissait l'important travail de WEYERS où il rapportait un cas de dysostose mandibulo-faciale gauche avec appendices pré-auriculaires droits et anomalies de la colonne cervicale au niveau de C 6 - C 7. L'auteur insiste sur la participation rachidienne en ces termes : "aux signes connus, il faut ajouter une série de stigmates dégénératifs

et en particulier les malformations vertébrales, thoraciques et des extrémités. D'importance sont également les anomalies vertébrales, fréquentes au cours de la dysostose mandibulo-faciale qui peut comporter l'occipitalisation de l'atlas, des vertèbres cunéïformes, une scoliose cervico-dorsale".

Dans l'observation de PAUFIQUE, ETIENNE et MOREAU (1952) les malformations associées suivantes sont décrites : un trou osseux au vertex (comparé à une tonsure), une hémi-vertébre cervicale supplémentaire à gauche et un spina bifida.
En 1955, l'observation de ROUSSEAU, est très riche en malformations associées : le cou est court et élargi transversalement, avec mouvements limités. La radio montre une occipitalisation de l'atlas, un bloc de C 2, C 3, C 4, un spina de C 6, C 7, D 1 avec bloc de ces 3 vertèbres dans leur moitiè gauche. En plus de ce syndrome de KLIPPEL - FEIL existent une suture métopique très accentuée, une hernie ombilicale, deux hernies inguinales et une fistule sacro-coccygienne borgne externe.

DUREUX (1955) rapporte l'observation d'une dysostose mandibulaire droite avec une synostose C 3, C 4 et spina bifida.

En 1956, WEYERS reprend la question et insiste à nouveau sur la rareté des associations malformatives dans la forme bilatérale du syndrome de FRANCESCHERRI - ZWAHLEN, alors que dit-il, "dans les formes unilatérales apparaissent régulièrement des troubles concomitants de la colonne vertébrale." Il publie encore une observation personnelle d'un enfant de 7 mois qui, en plus d'un syndrome de FRENCESCHETTI - ZWAHLEN unilatéral, présente :

1) à la colonne cervicale : un spina bifida encore physiologique pour cet âge avec déviation de l'apophyse épineuse et hypoplasie des apophyses transverses de C 5, une soudure C 6 et C 7 ;

2) à la colonne dorsale : hémi-vertébre gauche entre D 4 et D 5 ; une hémi-vertèbre droite entre D 9 et D 10 ; les deux hémi-vertèbres étant limitées des deux côtés par les corps vertébraux très déformés. Enfin la 12ème côte flottantes est hypoplasiée à droite.

Et WEYERS conclut à une "déviation segmentaire hémimétamérique".

En 1958, BOUDET relate une "dysostose mandibulo-faciale avec dermoïde de la cornée" en signalant une occipitalisation de l'atlas et un bloc C 2, C 3.

Toujours en 1958, WEYERS et THIER, dans le cadre de leur nouveau "syndrome oculo-vertébral" présentent 3 observations (cas 2, 3, 4) qui allient chacune des anomalies de la colonne à des signes de malformation mandibulo-faciale avec atteinte oculaire.

Dans leur observation NEIMANN et Coll. (1960) trouvent :

1) une malformation de la charnière (aplasie de la masse latérale gauche de l'atlas et soudure de la masse latérale droite, hyperplasiée, à l'axis dont l'apophyse épineuse est bifide) ;

2) une fente de C 5 avec absence de l'arc postérieur droit de C 6 et hémi-vertébre C 7 :

3) des fentes de D 1 et D 2 avec anomalies costales.

Donc l'association de malformations vertébrales ne fait pas partie de la description originale de GOLDENHAR mais leur fréquence dans les observations rapportées a incité GORLIN et Coll. (1963) à les considérer comme la troisième anomalie caractéristique du syndrome, véritable "dysplasie oculo-auriculo-vertébrale". Les anomalies de la colonne cervicale prennent la première place : occipitalisation de l'atlas (ROUSSEAU 1955 ; BOUDET, 1958 ; GUILLERMO VELEZ, 1970) fusion complète ou incomplète de plusieurs vertèbres cervicales (BOUDET, 1958 ; NEIMANN et Coll., 1960 ; EMERIT et VERNANT, 1966 ; ALGAN et Coll., 1969 ; GUILLERMO VELEZ, 1970 ; ZOLOG et Coll., 1971, 2ème cas ; CERNEA et Coll. 1972, 4ème cas, mais les anomalies peuvent se trouver à n'importe quelle hauteur : vertébres surnuméraires thoraciques ou lombaires (NEIMANN et Coll., 1960) ; lombalisation de S 1 (TRANOS et Coll., 1961) ; spina bifida (NEIMANN et Coll., 1960 ; CORDIER et SORLAT, 1961 ; BERTHELON et CREMER, 1968 ; MANDELCORN, 1971), hémi-vertébres (NEIMANN et Coll. 1960; SUGAR, 1966, 1er cas ; ALGAN et Coll., 1969 ; ZOLOG et Coll., 1971) ; CERNEA et Coll. 1972.

En résumé, le syndrome de GOLDENHAR se caractérise avant tout par une triade ; dermoïde du limbe, appendices pré-auriculaires et fistula auris congenita. La fistule, rarement rencontrée , ne semble pas être un symptôme obligatoire pour parler de syndrome de GOLDENHAR. Il paraît important, dans cette séméiologie, de noter l'aplasie du tragus et la fréquence d'une hypoplasie mandibulaire. Les malformations associées sont d'une manière générale celles que l'on retrouve dans la dysostose mandibulo-faciale mais avec une fréquence différente. L'anomalie associée la plus constante est une dysplasie vertébrale mais les cardiopathies congénitales sont suffisamment fréquentes pour que l'on puisse éliminer la possibilité d'une simple coïncidence.

X

X X

C H A P I T R E V

OBSERVATIONS

Nous envisagerons d'abord la revue de la littérature concernant le syndrome de GOLDENHAR. 73 cas ont été publiés de 1881 à 1972 ; nous les groupons dans un tableau synoptique. Puis nous présenterons nos observations personnelles. Nous terminerons par une analyse de ces observations.

A. OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE.

Ces observations ont été rapportées par 54 auteurs.

Chaque auteur rapporte en général un seul cas, mais certains ont pu en réunir plusieurs (HARTMANN, 1889, 2 cas ; LANNELONGUE, 1891, 2 cas ; HOFFMANN-EGG, 1953, 5 cas ; MAHNEKE, 1956, 2 cas ; MAZZANTINI, 1962, 2 cas ; SARAUX et BESNAINOU, 1965, 4 cas ; SUGAR, 1966, 2 cas ; GOLDSCHMID 1969, 3 cas : ZOLOG et Coll., 1971, 4 cas ; ASSEMAN et Coll. 1971, 3 cas).

Les éléments cliniques les plus importants de ces observations figurent dans le tableau synoptique (Tableau III/ a,b, c, d, e, f).

Pour ne pas surcharger ce tableau, les notes particulières propres à quelques uns de ces cas et les données de l'enquête familiale sont groupés à la fin du tableau.

		ARLT, F. VON (1881)	DUYSE, D. VON (1882)	BERGMEISTER (1884)	WICKERKIEWICZ (1884)	GALLENGA (1885)	HARTMANN (1889) 1er cas	HARTMANN (1889)2ème cas	COWELL (1891)	LANNELONGUE (1891) 1er cas	LANNELONGUE (1891)2ème cas	PANAS (1894)	HALMAN (1904)	COLLOMB (1905)
Appendices	(unilatéraux					+	+	+			+			+
pré-auriculaires	(bilatéraux	+	+	+	+				+	+		+	+	
Dermoïde	(unilatéral	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	
épibulbaire	(bilatéral			+	+									+
Fistula auris congenita							+	+	+					
Hypoplasie du maxillaire		+					+	+	+			+		
Macrostomie		+	+										+	
Malformation du pavillon														
Colobome	(paupière supérieure									+			+	
	(paupière inférieure													
Asymétrie faciale														
Bec-de-lièvre														
Anomalies colonne vertèbrale														
Cardiopathie congénitale														
Sexe	(féminin				+		+	+		+		+	+	+
	(masculin	+	+			+			+		+			
Notes particulières (cf.p 43)			+											
Enquête familiale (cf.p 47)												+		

TABLEAU III, a.

		HIRSCH (1912)	LANDOLT (1912)	INGLESSIS (1918)	COHEN (1924)	STELLARD et MARTIN (1931)	MATSUYAMA (1935)	ZARLF (1936)	BOLLACK et OFFRET (1937)	INONE (1938	VAN DER HOEVE (1939)	JORIO (1948)	RECA (1949	SINHA et MISHRA (1950)
Appendices	(unilatéraux		+		+	+	+			+		+		
pré-auriculaires	(bilatéraux	+		+				+	+		+		+	
Dermoïde	(unilatéral					+	+		+	+				
épibulbaire	(bilatéral	+	+	+	+			+			+	+	+	
Fistula auris congenita														
Hypoplasie du maxillaire		+			+							+		
Macrostomie											+			
Malformation du pavillon														
Colobome	(paupière supérieure						+			+		+		
	(paupière inférieure													
Asymétrie faciale				+		+								
Bec-de-lièvre												+		
Anomalies colonne vertébrale								+		+				
Cardiopathie congénitale														
Sexe	(féminin	+		+	+		+			+				
	(masculin		+			+			+			+	+	+
Notes particulières (cf.p 43)								+						
Enquête familiale (cf.p 47)														

TABLEAU III, b.

	GARNER (1951)	TRANOS et Coll (1951)	PAUFIQUE (1952)	GOLDENHAR (1952)	HOFFMAN - EGG (1953) 1er cas	2ème cas	3ème cas	4ème cas	5ème cas	VANNAS (1955)	MAHNEKE (1956) 1er cas	2ème cas	WEYERS et THIER (1958)	ZWEYMULLER et STUR (1958)	WOLFF (1959)
Appendices (unilatéraux	+	+		+	+	+	+	+	+						
pré-auriculaires (bilatéraux			+							+	+	+	+	+	
Dermoïde (unilatéral			+	+	+		+	+							
épibulbaire (bilatéral	+	+				+			+	+	+	+	+	+	
Fistula auris congenita									+	+				+	
Hypoplasie du maxillaire			+	+			+	+	+	+	+	+		+	
Macrostomie		+						+	+	+		+	+		
Malformation du pavillon			+	+			+	+	+	+		+			
Colobome (paupière supérieure						+		+		+			+		
(paupière inférieure							+								
Asymétrie faciale			+							+	+	+	+		
Bec-de-lièvre							+								
Anomalies colonne vertébrale		+								+		+	+		
Cardiopathie congénitale															
Sexe (féminin	+	+									+	+			
(masculin			+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+
Notes particulières (cf. p 43)	+		+	+		+	+	+	+	+	+	+			+
Enquête familiale (cf. p 47)				+										+	

TABLEAU III, c.

		NEIMAN et Coll. (1950)	CORDIER et BORLAT (196[illegible])	MAZZANTINI (1962) 1er cas	2ème cas	GORLIN et Coll. (19[illegible]3)	AUBRY et [illegible] (1964)	LUMBROSO et PROTO (1964)	SARAUX et [illegible] ([illegible]) 1er cas	2ème cas	3ème cas	[illegible]	[illegible] (196[illegible]) [illegible]	2[illegible] cas
Appendices	(unilatéraux	+								+		+		
pré-auriculaires	(bilatéraux				+			+	+					
[illegible]	(unilatéral		+			+								
[illegible]	(bilatéral				+									
[illegible] congénitale					+	+	+							
Hypoplasie du maxillaire		+	+	+	+		+	+						
Macrostomie					+		+							
Malformation du pavillon			+				+						+	
Colobome	(paupière supérieure	+									+	+	+	
	(paupière inférieure													
Asymétrie faciale				+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Bec-de-lièvre														
Anomalies colonne vertèbrale		+	+	+	+	+							+	
Cardiopathie congénitale						+								
Sexe	(féminin	+		+		+	+		+	+	+			
	(masculin		+		+			+				+	+	+
Notes particulières (cf. p44)		+	+	+	+	+	+	+	+		+			+
Enquête familiale (cf. p 47)			+											

TABLEAU III, d.

	EMERIT et VERNANT(1966)	DE LAET et LEJOUR (1967)	SCHULTZ et Coll. (1967)	BERTHELON et CREMER (1968)	BOYER (1968)	ALGAN et Coll. (1969)	GOLDSCHMID (1969)1er cas	2ème cas	3ème cas	CORDIER et Coll. (1970)	GUILLERMO-VELEZ (1970)	MANDELCORN et Coll. (1971)	ZOLOG et Coll. (1971)2ème cas	3ème cas	4ème cas
ppendices (unilatéraux			+					+	+	+	+	+	+	+	+
ré-auriculaires (bilatéraux	+	+		+	+	+									
(unilatéral	+	+	+					+	+	+	+	+	+	+	+
ermoïde (bilatéral				+	+	+	+			+					
pipulbaire															
tula auris congenita											+				+
ypoplasie du maxillaire	+			+	+					+				+	+
acrostomie															
alformation du pavillon		+									+			+	
(paupière supérieure												+			
olobome (paupière inférieure															
ymétrie faciale	+		+	+						+					+
e-de-lièvre															
omalies colonne vertébrale	+			+	+	+					+	+	+		+
rdiopathie congénitale	+			+	+										
(féminin			+				+	+	+	+					
xe (masculin	+	+		+	+	+					+	+	+		
tes particulières (cf.p45)	+		+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
quête familiale (cf.p 47)					+										

TABLEAU III, e.

		ASSEMAN et Coll. (1971) 1er cas	2ème cas	3ème cas	CERNEA et Coll. (1972)
Appendices pré-auriculaires	(unilatéraux			+	
	(bilatéraux	+	+		+
Dermoïde	(unilatéral	+		+	+
épibulbaire	(bilatéral		+		
Fistula auris congenita					+
Hypoplasie du maxillaire		+	+		
Macrostomie		+			
Malformation du pavillon					+
Colobome	(paupière supérieure	+			
	(paupière inférieure				+
Asymétrie faciale				+	+
Bec-de-lièvre		+			
Anomalies colonne vertébrale		+	+		+
Cardiopathie congénitale					
Sexe	(féminin		+		
	masculin	+		+	+
Notes particulières (cf. p. 46)		+	+	+	+
Enquête familiale (cf. p. 48)					

Notes particulières concernant les cas de syndrome de GOLDENHAR groupés dans le tableau synoptique précédent :

VON DUYSE (1882) : Voûte palatine étroite.

PANAS (1894) : la malade est née accolée par une bride de la joue à sa soeur jumelle.

COHEN (1924) : retard mental.

ZARLF (1936) : enfant né d'une grossesse tubaire ; aspect antimongoloïde des fentes palpébrales.

JORIO (1948) : Retard mental.

GARNER (1951) : Corectopie

TRANOS et Coll. (1951) : Aspect antimongoloïde des fentes palpébrales ; lombalisation de S 1.

PAUFIQUE (1952) : dysostose mandibulo-faciale avec aspect antimongoloïde des fentes palpébrales ; paralysie faciale : microtie.

GOLDENHAR (1952) : le malade avait un frère jumeau décédé à 2 ans d'une hernie étranglée ; pavillon de l'oreille droite rudimentaire avec conduit auditif externe étroit ; tragus à peine ébauché.

HOFFMAN - EGG (1953) : 1er cas : appendice et dermoïde en situation croisée syndrome de STILLING - DUANE - TURK ; retard mental ; méningocèle occipitale.

2ème cas : microphtalmie ; cataracte ; synéchies postérieures ; colobome de l'uvée ; microtie ; côte cervicale.

3ème cas : microtie droite ; palais ogival.

4ème cas : palais ogival.

VANNAS (1955) : palais ogival ; anomalies dentaires.

MAHNEKE (1956) : 1er cas : implantation anormale de cheveux vers le sourcil.

2ème cas : oreille malformée avec implantation basse ; anomalies du nez ; malocclusion dentaires (mordex apertus) ; synostose cervicale type

KLIPPEL - FEIL ; atrophie optique oeil droit.

WOLFF (1959) : retard mental ; surdité.

NEIMANN et Coll (1960) : obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales hypoplasie modérée des os malaires ; aplasie des tragus ; palais ogival ;

Notes particulières concernant les cas de syndrome de GOLDENHAR groupés dans le tableau synoptique précédent :

VON DUYSE (1882) : Voûte palatine étroite.

PANAS (1894) : la malade est née accolée par une bride de la joue à sa soeur jumelle.

COHEN (1924) : retard mental.

ZARLF (1936) : enfant né d'une grossesse tubaire ; aspect antimongoloïde des fentes palpébrales.

JORIO (1948) : Retard mental.

GARNER (1951) : Corectopie

TRANOS et Coll. (1951) : Aspect antimongoloïde des fentes palpébrales ; lombalisation de S 1.

PAUFIQUE (1952) : dysostose mandibulo-faciale avec aspect antimongoloïde des fentes palpébrales ; paralysie faciale : microtie.

GOLDENHAR (1952) : le malade avait un frère jumeau décédé à 2 ans d'une hernie étranglée ; pavillon de l'oreille droite rudimentaire avec conduit auditif externe étroit ; tragus à peine ébauché.

HOFFMAN - EGG (1953) : 1er cas : appendice et dermoïde en situation croisée syndrome de STILLING - DUANE - TURK ; retard mental ; méningocèle occipitale.

2ème cas : microphtalmie ; cataracte ; synéchies postérieures ; colobome de l'uvée ; microtie ; côte cervicale.

3ème cas : microtie droite ; palais ogival.

4ème cas : palais ogival.

VANNAS (1955) : palais ogival ; anomalies dentaires.

MAHNEKE (1956) : 1er cas : implantation anormale de cheveux vers le sourcil.

2ème cas : oreille malformée avec implantation basse ; anomalies du nez ; malocclusion dentaires (mordex apertus) ; synostose cervicale type KLIPPEL - FEIL ; atrophie optique oeil droit.

WOLFF (1959) : retard mental ; surdité.

NEIMANN et Coll (1960) : obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales hypoplasie modérée des os malaires ; aplasie des tragus ; palais ogival ;

BERTHELON et CREMER (1968) : en plus des appendices pré-tragiens, il existe, au niveau de la joue gauche, à mi-distance entre la commissure labiale et le tragus, un appendice de la taille d'une cerise ; implantation basse des oreilles ; petits angiomes sur le nez et la nuque ; coeur hypertrophié avec souffle systolique ; imperforation anale perforation de l'urètre ; rein droit trop petit et mal posé ; la colonne cervico-dorsale présente une angulation et une asymétrie de développement se fait généralement vers le spina bifida ; caryotype normal.

BOYER (1968) : voûte palatine ogivale ; communication interventriculaire typique ; rachischisis postérieur jusqu'en D3 ; physiologique à l'âge du malade ; sexe chromosomique normal : 46, XY ; existence d'un double satellite au niveau du chromosome 21-22.

ALGAN et Coll. (1969) : prématuré ; strabisme convergent ; hernie inguinale ; asymétrie de volume de C6 ; rachischisis postérieur de D1 ; hermivertèbre droite en C4 ; soudure des apophyses épineuses de C2 et C3 ; implantation irrégulière des 1ère et 2ème côtes ; caryotype normal ; dermatoglyphes anormaux.

GOLDSCHMID (1969) : 1er cas : polythélie ; spina bifida.

2ème cas : colobome de l'iris ; polythélie (8 mammelons surnuméraires.)

3ème cas : trois mammelons surnuméraires de chaque côté.

CORDIER et Coll. (1970) : caryotype normal ; les dermatoglyphes montrent une asymétrie entre les deux mains avec un tri-radius axial droit en position T" et une image de boucle radiale au niveau de l'éminence hypothenar gauche.

GUILLERMO VELEZ (1970) : association au syndrome de GOLDENHAR d'un syndrome de DUANE au niveau de l'oeil droit (rétraction et élévation de cet oeil limitation de l'adduction et de l'abduction ; retrécissement de la fente palpébrale) ; occipitalisation de l'atlas et fusion de vertèbres cervicales.

ZOLOG et Coll. (1971) : 2ème cas : dermoïde du limbe à gauche porte des poils ; tragus bilobé ; fusion incomplète de C5 - C6.

3ème cas : ectropion paupière inférieure gauche ; dermoïde gauche porte des poils ; microtie droite ; absence de conduit auditif externe à droite ; pavillon gauche déformé avec tragus trilobé et relié par un pont à l'anthélix.

4ème cas : angulation de la colonne cervico-dorsale à gauche ; absence de la première côte les autres côtes sont irrégulières ; l'urographie intra-veineuse montre un double uretère de chaque côté.

MANDELCORN et Coll. (1971) : malformations des membres supérieurs (phocomélie) ; léger souffle présystolique ; spina bifida ; hypoplasie du rein gauche ; obstruction partielle du 3° duodénum, caryotype normal.

ASSEMAN et Coll. (1971) : 1er cas : appendices cutanés volumineux au niveau de la narine gauche de l'aile du nez ; dolicocéphalie ; hyperthélorisme ; colobome de la narine gauche ; hémi-vertèbre en C7 ; caryotype normal ; dermatoglyphes normaux.

2ème cas : discrète microphalie : malocclusion dentaire ; implantation basse des cheveux ; malformation des arcs postérieurs des vertèbres cervicales en C4 et apophyse épineuse très grêle en C6.

3ème cas : oreille gauche mal ourlée avec aplasie du lobule et béance anormale du conduit auditif externe ; tuméfaction orbito-palpébrale inférieure droite qui se révèle à l'intervention et à l'examen anatomo-pathologique, être un colobome extatique de la choriorétine.

CERNEA et Coll. (1972) : à droite pavillon rudimentaire et conduit auditif externe atrésique ; audiogramme : cophose à l'oreille droite et hypoacousie à gauche ; anomalie de l'occlusion dentaire ; rachischisis postérieur à C7 D1 ; côte cervicale droite ; rudiment de côte cervicale gauche ; blocs vertébraux D2 D3 D4 D5 ; hémi-vertèbres D5, ostéophytes C5 C6 C7 avec pont vertébral antérieur ; BW négatif

ERG normal ; test de Barr négatif ; caryotype normal.

Enquête familiale concernant les cas de syndromes de GOLDENHAR groupés dans les tableaux synoptiques précédents :

PANAS (1894) : une soeur jumelle accolée à la malade par une bride de la joue.

GOLDENHAR (1952) : frère jumeau décédé à 2 ans d'une hernie étranglée ; un oncle paternel avait une oreille droite malformée ; le grand'père paternel avait un pied-bot.

ZWEYMULLER ET STUR (1958) : la mère a contracté la rubéole à la 8ème semaine de gestion.

CORDIER et SORLAT (1961) : cousin germain du père présentait une asymétrie cranio-faciale avec bourgeon charnu de la joue gauche.

SARAUX et BESNAINOU (1965) : 1er et 2ème cas : deux soeurs

SUGAR (1966) : 1er cas : la mère du malade présente un spina bifida occulta de S1.

BERTHELON et CREMER (1968): un jumeau vrai normal ; le père a un groupe sanguin Rh positif ; la mère est Rh négatif

ALGAN et Coll. (1969): quelques anomalies dermatoglyphiques chez le père du malade.

GOLDSCHMID (1969) : le cas 1 est la fille du cas 2 ; le cas 2 est le fils du cas 3.

CORDIER et Coll. (1970) : une soeur jumelle normale ; un frère aîné avec malformation cardiaque.

MANDELCORN et Coll. (1971) : la mère a présenté à la 7ème semaine de la grossesse, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements pour lesquels elle avait absorbé 3 comprimés qui paraissent être du Midol (acide acétyl salycilique, phénacétine, caféine et cinnamyléphédrine). Quelques jours après le traitement, la mère aprésenté une menace d'avortement mais la grossesse s'est poursuivie. A la 10ème semaine elle a subi une appendicectomie : le reste de la grossesse s'est passé sans incident ; l'enfant est né a terme et l'accouchement a été normal.

ASSEMAN et Coll (1971) : 1er cas : durant la grossesse, la mère a présenté des vomissements et reçu dès les 1er mois des injections de Progestérone.

3ème cas : grossesse gemellaire dizigotique ; soeur jumelle normale.

Signalons que nous avons volontairement omis de faire figurer dans nos tableaux :

- le cas de BOCK (1951) où il s'agit d'un garçon qui présente seulement des dermoïdes épibulbaires bilatéraux associés à une asymétrie faciale et une microtie (le jumeau univitellin était normal) ;

- le premier cas de ZOLOG et Coll. (1971) qui est celui d'un garçon présentant du côté gauche une tumeur dermoïde temporale sous-cutanée, un allongement de la fente palpébrale, un dermoïde épibulbaire, des bourrelets cutanés situés sur la ligne oreille - canthus externe et un colobome de la paupière inférieure. Ce cas aussi intéressant soit-il, ne semble pas trouver sa place dans notre étude ;

- un certain nombre de cas de syndrome de GOLDENHAR publiés mais pour lesquels il ne nous a pas été possible d'obtenir le texte original.

B - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATIONS I

Mohamed B... est examiné pour la première fois, à l'âge de 13 jours (le 17.11.69). Les parents ont remarqué dès la naissance, la présence de dermoïde aux deux yeux, une buphtalmie importante de l'oeil gauche et des appendices pré-auriculaires bilatéraux.

L'étude des antécédents familiaux (Fig. 5) nous apprend que le père, ouvrier, âgé de 25 ans et la mère qui a 20 ans, non consanguins, tous deux examinés, sont en bonne santé apparente. Un jeune frère né le 15. 09. 1971 est normal. La mère n'a pas eu d'avortement . Pour notre petit malade la grossesse s'est passée sans incident. Notons pourtant la prise d'anti-émétique (primpéran) une seule fois dans les premières semaines. L'accouchement a eu lieu à terme. L'enfant pesait 3,100 Kg. Nous avons pu le suivre pendant les deux premières années de sa vie ; son développement psycho-moteur a été normal.

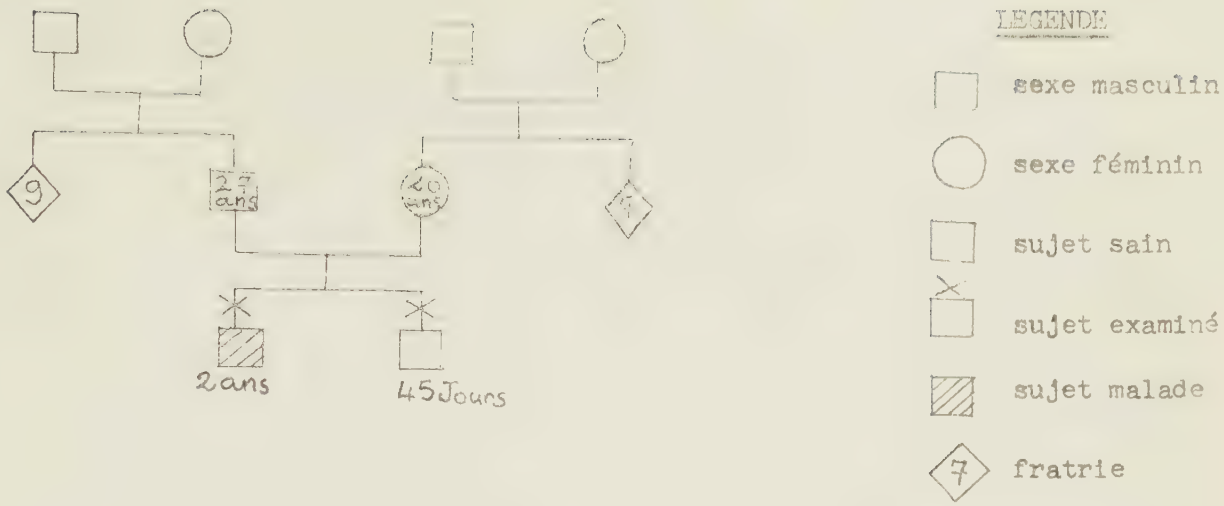

Fig. 5 : Arbres généalogique de la famille B... (dressé le 28.10.71).

L'examen permet de découvrir différentes malformations :

I - Les malformations faciales :

1) Les yeux

Les malformations de l'oeil droit sont les moins accusées (Fig. 6) ; les sourcils sont normaux ; les cils sont régulièrement implantés.

L'angle externe de l'oeil est comblé par un dermoïde situé à 3 mm du limbe, petite masse rose-jaunâtre, étalée,de consistance molle n'adhérant pas au plan scléral, paraissant ainsi nettement conjonctivale. On n'y voit pas de poils mais seulement des veinosités sur fond blanchâtre.

Les paupières et le globe sont normaux ; en particulier le segment antérieur est normal, le fond d'oeil est normal, le tonus normal également.

Le globe gauche est buphtalme (Fig. 7). La cornée, légèrement infiltrée, est opalescente ; au niveau du limbe, dans le secteur inféro-temporal de l'angle externe, un dermoïde du premier dégré,

situé entre 3 H et 6 H soulève la conjonctive de 1 mm. Il n'existe pas de poils.

Les fentes palpébrales ne présentent pas d'anomalie.

2) Front et nez

Le front est bombé. L'angle naso-frontal est bien marqué. Le nez a une racine élargie ; il est plutôt "retroussé".

3) Oreilles

Les pavillons ont une taille supérieure à la normale, légèrement décollés, asymétriques.

A droite, il existe une agénésie du tragus qui est à peine ébauché et juste en avant de celui-ci se trouvent deux appendices pré-auriculaires ; le supérieur se trouve immédiatement en avant du tragus, l'autre est situé légèrement au dessous de lui. Ils mesurent chacun environ 3 mm de long. Leur consistance est assez rigide.

A gauche, en avant d'un tragus atrésique, se trouvent deux appendices pré-auriculaires ; le supérieur, se situe en avant de la racine de l'hélix (Fig. 7), mesure 2 mm de hauteur et 3 mm de diamètre ; l'inférieur se trouve à 2,5 mm en avant de l'échancrure de la conque ; il est plus important que le précédent : il mesure 5 mm de long et 3 mm de diamètre. Entre le tragus et cet appendice, on note la présence d'une fistula auris d'1 mm de diamètre et de 2 mm de profondeur, comme le montre un fin cathéter qui bute à ce niveau.

L'audition ne paraît pas troublée. L'audiogramme n'a pas pu être étudié étant donné le jeune âge de l'enfant.

4) joues

La saillie des pommettes est normale. Les boules de Bichat sont normales pour l'âge de l'enfant. Les appendices surnuméraires droits et gauches décrits plus haut se situent exactement sur une ligne joignant l'oreille et la commissure labiale ; le plus antérieur des appendices se situe à 3,5 mm du tragus à droite et à 2,5 mm en avant du tragus gauche.

5) Bouche

Elle est très largement fendue (macrostomie évidente). La lèvre supérieure est légèrement proéminente ; la lèvre inférieure est en retrait. On note une voûte palatine ogivale : le frein de la langue est normal ; la luette est normale.

Pour l'âge de 2 ans, la première dentition est normale mais on remarque une malocclusion dentaire.

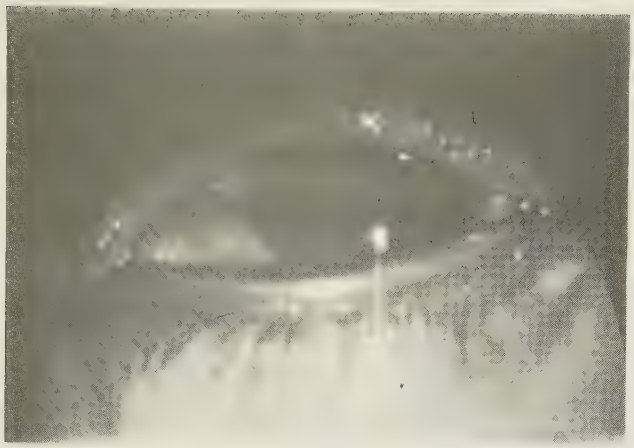

Fig. 6 : œil droit : dermoïde épibulbaire

Fig. 7 : œil gauche : buphtalmie
et dermoïde épibulbaire ;
appendices pré-auriculaires.

6) Menton

Un micrognathisme et un rétrognathisme contribuent à la béance permanente de la bouche.

II - Examen morphologique général.

L'enfant présente une hernie ombilicale qui régressera spontanément (elle n'est plus visible actuellement) et une cryptorchidie.

III - Examen neurologique.

Les réflexes primaires sont normaux. Nous avons suivi les étapes du son développement psycho-moteur qui s'est avéré normal : premier sourire vers le 2ème mois, premiers pas à 10 mois, premiers mots à 18 mois ; à l'âge de 2 ans l'enfant joue volontiers, saisit rapidement les objets, imite bien.

L'étude de la sensibilité est normale ; les réflexes ostéo-tendineux et cutanés ne montrent aucune anomalie.

IV - Examen clinique viscéral (pratiqué à l'âge de 8 mois)

Coeur : communication interventriculaire sans décompensation avec souffle systolique d'intensité 3 à 4/6, siègeant entre les 4ème et 5ème espaces intercostaux gauches, irradiant largement en "rayon de roue" et se traduisant à la palpation par un frémissement nettement perçu. Les bruits du coeur ne sont pas modifiés ; les autres foyers d'auscultation sont normaux.

L'examen radioscopique est difficile chez cet enfant qui s'agite au cours de l'examen mais permet de noter une ombre cardiovasculaire normale dans sa forme et dans sa cinétique.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal aux environs de 150 par minute (légère accélération à mettre sur le compte de l'émotion) ; un bloc incomplet de la branche droite le tracé est normal par ailleurs.

Le reste du bilan aortique et vasculaire est normal.

V - Examen biologiques.

La formule sanguine et la numération globulaire sont normales ; la réaction de Bordet - Wassermann est négative chez l'enfant et la mère ; l'examen cytogénétique pratiqué à partir d'une culture de leucocytes du sang a montré un caryotype normal ; 46, XY, sans aucune anomalie numérique ni structurale.

VI - Enquête radiologique (clichés pratiqués à l'âge de 8 mois)

1) Crâne

Les premiers clichés montrent un crâne légèrement augmenté de

volume mais cette augmentation n'est peut-être qu'apparente par rapport à la face, moins développée ; il existe quelques impressions digitiformes ; mais pas de déhiscence des sutures.

2) Os de la face

Le rebord orbitaire est normal ; le maxillaire supérieur semble normal ; légère hypoplasie du maxillaire inférieur ; dents normales.

3) La colonne vertébrale ne présente pas d'anomalie en particulier pas de fusion de vertèbres ; les disques ont une hauteur normale il n'existe pas de vertèbre surnuméraire ni de spina bifida occulta.

VII - Analyse des dermatoglyphes.

Les dermatoglyphes du petit malade sont de type commun avec triradius axial en position t', un indice de Cumming = 27 ; les extrémités digitales présentent des boucles cubitales sauf au IIème doigt droit où l'on note la présence d'un tourbillon.

Les dermatoglyphes des parents ne montrent pas d'anomalie.

En résumé, il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 2 ans qui présente un ensemble de malformations comprenant :

1) un syndrome de GOLDENHAR complet avec dermoïdes épibulbaires bilatéraux, appendices pré-auriculaires bilatéraux et fistula auris congenita à gauche auxquels s'ajoute une agénésie du tragus ;

2) un glaucome congénital au niveau de l'oeil gauche ;

3) une hypoplasie mandibulaire avec macrostomie ;

4) une cardiopathie congénitale ;

5) une cryptorchidie ;

6) le cas est isolé dans la famille, on ne retient aucune affection ou intoxication notable de la mère en début de grossesse ; le caryotype est normal.

OBSERVATION II

Ghania D..., est une petite fille vue pour la première fois à la consultation à l'âge de 18 mois le 15 Septembre 1971. Ses parents ont noté, dès la naissance, des dermoïdes aux deux yeux et des appendices pré-auriculaires bilatéraux ; ces formations n'ont subi aucune modification depuis la naissance.

L'étude des antécédents familiaux (Fig. 8) nous apprend que les parents, normaux, non consanguins, ont 4 enfants. Notre petite malade est la dernière née. La mère a fait une fausse-couche à 3 mois (l'embryon n'a pas fait l'objet d'un examen). Les autres enfants de la fratrie sont normaux. Pour notre petite malade la grossesse s'est dé-

roulée normalement en particulier sans maladie générale ni prise de médicaments au cours des premiers mois. L'accouchement à terme s'est effectué sans incident. L'enfant pesait 2,800 Kg.

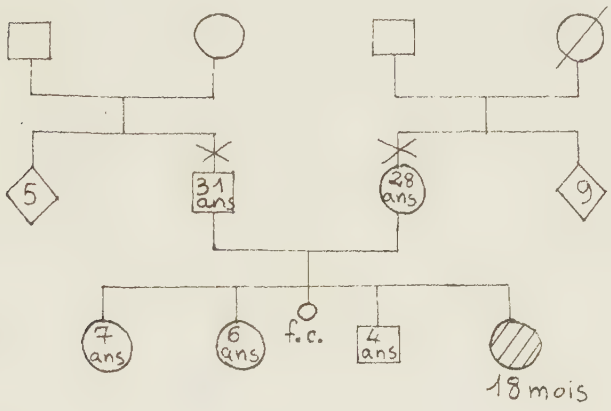

Fig. 8 : Arbre généalogique de la famille D...

L'examen permet de décrire différentes malformations.

I - Les malformations faciales.

1) Les yeux

Les malformations de l'oeil droit sont les plus accusées (Fig. 9 a). Les sourcils sont normaux. Les cils sont régulièrement implantés l'angle externe de l'oeil est comblé par un dermoïde qui empiète sur la cornée sur une distance de 2 mm. Il s'agit d'une masse blanc-jaunâtre étalée sur la conjonctive de l'angle externe, le limbe et le secteur temporal de la cornée surélevée de 2 mm environ paraissent ne pas adhérer au plan scléral. On n'y voit pas de poil ni de vaisseaux.

Le globe gauche est le siège d'un dermoïde (Fig. 9, b) qui occupe le secteur inféro-temporal de l'angle externe, entre 3 H et 6 H, de la taille d'une lentille, d'1 mm d'épaisseur, sans poil.

Les paupières et le globe sont normaux. Les fentes palpébrales ne présentent pas d'anomalie. Le tonus est normal.

L'exérèse chirurgicale des dermoïdes a été pratiquée. Lorsqu'on tente de séparer la tumeur de la cornée, on ne trouve

pas de plan de clivage mais on ne rencontre pas de difficulté particulière pour l'ablation de la tumeur. La couche de cornée conserve une teinte légèrement grisâtre. Au limbe et au niveau de la sclère la tumeur n'adhère plus. Elle semble intéresser la capsule de Tenon.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce a permis de constater la présence de deux zones : l'une d'elle est recouverte par un épithélium malpighien kératinisé, contenant de nombreuses formations pilaires. La basale de cet épithélium contient du pigment mélanique (réaction de Fontana positive) ; l'autre zone est recouverte par un épithélium malpighien non keratinisé et ne comporte pas de pigment mélanique. Au-dessous de l'épithélium, on observe un tissu conjonctif riche en collagène, pauvre en éléments cellulaires, contenant un infiltrat lymphohistiocytaire dans la zone conjonctivale. Au sein de ce tissu conjonctif, on note la présence de nombreux follicules pileux. Plus en profondeur, on observe un tissu conjonctivo-adipeux contenant quelques filets nerveux. Il n'existe pas de zone de transformation maligne sur le fragment examiné.

2) Le front et le nez

Le front est bombé. L'angle naso-frontal est bien marqué. Le nez est petit et retroussé.

3) Les oreilles

Les pavillons ont une taille normale et sont symétriques.

A droite, il existe (Fig. 9,a) une dysmorphie du tragus qui est à peine ébauché et juste en avant de celui-ci se trouvent deux appendices cutanés. Le supérieur parallèle au tragus, en forme de haricot, mesure 8 mm de long et 6 mm de hauteur ; il est pédiculé. L'inférieur est implanté à 6 mm en avant de l'échancrure de la conque par un large pédicule. Il a la taille d'un petit pois. La consistance des appendices est molle.

A gauche, les appendices (Fig. 9, b) sont au nombre de 4 : un supérieur petit, de la taille d'une lentille, en avant de la racine de l'hélix ; les trois autres, groupés en avant du tragus atrésique et de l'échancrure de la conque ; le plus gros en avant mesure 1 cm de long et 6 mm de haut ; les deux autres se placent entre ce dernier et le tragus.

L'ablation chirurgicale des appendices pré-auriculaires a été pratiquée. Bien que cliniquement ces derniers paraissaient mous, on a retrouvé à la base de chacun d'eux un fragment de cartilage blanc. Ce fragment pénètre dans la profondeur du derme sous-jacent et on éprouve des difficultés à l'extraire dans sa totalité.

L'examen anatomo-pathologique des appendices a permis d'observer une formation nodulaire limitée en surface par un épithélium malpighien keratinisé contenant de nombreuses formations pileuses et des glandes annexielles. Au-dessous de cet épiderme, le derme superficiel est constitué d'un tissu conjonctif pauvre en éléments cellulaires,

Fig. 9, a : Côté droit : en haut, dermoïde épibulbaire ; en bas appendices pré-auriculaires

Fig. 9, b : Côté gauche : en haut, dermoïde du limbe ; en bas, appendices pré-auriculaires, hypoplasie du tragus

riche en fibres collagènes, richement vascularisé. Les fibres élastiques, assez nombreuses, sont fragmentées (coloration à l'orceïne) ; plus en profondeur la formation est constituée de tissu adipeux découpé en lobules par des cloisons conjonctivo-vasculaires. L'ensemble de la formation est centrée par une plage de cartilage mature limitée par une capsule fibreuse pauci-cellulaire. Il y a lieu de noter l'importante vascularisation du tissu adipeux ainsi que la présence de nombreux filets nerveux.
Il n'existe pas de fistula auris congenita. Il ne semble pas exister de trouble de l'audition ; le jeune âge de l'enfant n'a pas permis de pratiquer un audiogramme.

4) joues

La saillie des pommettes est normale. Les boules de Bichat sont normales pour l'âge de l'enfant.

5) La bouche

La bouche est de petite taille. Il n'existe pas de macrostomie. La voûte palatine est normale. Le frein de la langue et la luette sont normaux.

II - Examen morphologique général.

L'enfant pèse 7 Kg. Elle présente donc un retard pondéral pour 18 mois. Elle présente également un retard d'éruption dentaire : 2 incisives inférieures, 4 incisives supérieures.

III - Examen neurologique.

Les réflexes ostéotendineux et cutanés sont normaux mais on note un léger retard psycho-moteur. En effet, à 18 mois, l'enfant ne se tient pas debout et ne marche pas ; elle saisit les objets ; son comportement général n'évoque pourtant pas un retard mental.

IV - Examen clinique viscéral.

Coeur : les bruits du coeur sont normaux ; il n'existe pas de bruit surajouté.

V - Examens biologiques: la réaction de Bordet-Wassermann était négative chez l'enfant et chez la mère.

VI - EXamen cytogénétique.

Le caryotype est normal avec 46, XX ; pas d'anomalie structurale ni numérique.

VII - Analyse des dermatoglyphes.

Les dermatoglyphes de la petite malade étaient normaux avec un

triradius axial en position T'', un indice de Cumming = 25 ; les extrémités digitales présentent des boucles cubitales à tous les doigts.

Les dermatoglyphes des parents ne montrent pas d'anomalie.

VIII - Enquête radiologique.

- le crâne est de volume normal,
- os de la face :

  rebord orbitaire normal ;
  pas d'hypoplasie du maxillaire inférieur.

- colonne vertèbrale

  ne présente pas d'anomalie, en particulier pas de fusion des vertèbres ; les disques ont une hauteur normale ;
  pas de vertèbres surnuméraires.

En résumé, il s'agit d'une petite fille âgée de 18 mois qui présente un syndrome de GOLDENHAR incomplet avec dermoïdes épibulbaires bilatéraux, appendices pré-auriculaires bilatéraux mais sans fistula auris On note une agénésie du tragus. Le cas est isolé dans la famille ; on ne retient aucune affection ou intoxication notable de la mère en début de grossesse ; le caryotype est normal.

Il n'existe pas d'autres anomalies associées.

C- ANALYSE DE CES OBSERVATIONS

L'analyse de ces 75 observations de syndrome de GOLDENHAR rapportées pendant un siècle environ (de 1881 à 1972) permet diverses constatations :

1) Le syndrome a été trouvé avec une fréquence égale dans les 2 sexes :

- 40 sujets de sexe masculin ;
- 31 sujets de sexe féminin ;
- 4 cas pour lesquels le sexe n'a pas été précisé.

2) le syndrome est le plus souvent bilatéral (64 % des cas) ; il est unilatéral dans 28 cas (36 %) ; parmi les cas bilatéraux on trouve :

- un dermoïde épibulbaire d'un côté et des appendices auriculaires bilatéraux dans 13 cas (soit 17 % de la totalité des cas) ;
- un dermoïde bilatéral et des appendices auriculaires unilatéraux dans 11 cas (15 %) ;
- des dermoïdes bilatéraux et des appendices auriculaires bilatéraux dans 23 cas (31 %)

3) La fistula auris congenita est trouvée dans 25 % des cas mais on doit remarquer que cet élément est plus systématiquement recherché et signalé depuis que GOLDENHAR a décrit la triade.

4) l'aplasie du tragus paraît beaucoup plus fréquente que ne semble l'admettre la notion générale. En effet, dans les observations de la littérature on ne rencontre que peu d'auteurs signalant cette aplasie (GOLDENHAR, 1952 ; NEIMANN et Coll., 1960 ; EMERIT et VERNANT, 1966 ; BOYER, 1968. Nous signalons dans nos 2 observations (Fig.7 et Fig. 9) et, lorsqu'on reprend l'iconographie, on constate que cette aplasie tragienne est très fréquente. Il n'est pas impossible que, dans certains cas, le tragus soit normal et nous savons qu'exceptionnellement il peut être hypertrophié comme dans 2 observations de ZOLOG et Coll., 1971 ; Observation 2 où il existe un tragus bilobé ; observation 3 qui montre une hyperplasie tragienne considérable, décrite par les auteurs, comme un "double tragus" relié à l'anthélix par un pont. Mais on peut se demander si cette formation hyperplasique ne représente pas des appendices surnuméraires fusionnés.

Nous retiendrons donc que, d'une façon générale, l'aplasie du tragus est très fréquente dans le syndrome de GOLDENHAR.

5) la surdité est rarement rencontrée (WOLFF, 1959).

L'absence de ce syndrome doit surprendre si l'on se souvient (cf.p.12) que le marteau et l'enclume ont la même origine embryologique que le tragus ;

6) l'hypoplasie du maxillaire inférieur se retrouve dans 34 cas (45 %). Signalons l'importance capitale de cet élément qui traduit l'atteinte du 1er arc branchial ;

7) l'asymétrie faciale est retrouvée dans 24 cas (31 %) ;

8) un aspect antimongoloïde des fentes palpébrales dans 6 cas (8 %) ;

9) le colobome de la paupière supérieureest trouvé dans 15 cas (20 %) ; le colobome de la paupière inférieure existe dans deux cas seulement ;

10) la macrostomie est présente dans 19 cas (25 %) ;

11) des anomalies dentaires dans 6 cas (8 %) ;

12) des malformations du pavillon se retrouvent dans 15 cas (20 %)

13) les anomalies vertèbrales sont signalées dans 22 cas (29 %)
Ces dernières anomalies sont surtout recherchées depuis que la notion d'une véritable "dysplasie oculo-auriculo-vertèbrale" est connue (GORLIN et Coll. 1963) ;

14) une cardiopathie a été découverte dans 5 cas (6 %) ;

15) d'autres malformations plus rares ont été retrouvées chez le même sujet, en particulier :

- une voûte palatine ogivale dans 10 cas (13 %)

- un bec-de-lièvre dans 3 cas (4 %) ;
- des anomalies oculaires diverses (microphtalmie, cataracte, colobome de l'uvée, corectopie, strabisme) dans 9 cas (12 %) ;
- des anomalies des côtes dans 4 cas (5 %) :

16) l'enquête familiale permet de retrouver :

a) des malformations chez les ascendants ;
- dans le cas de GOLDENHAR : un oncle paternel avait une oreille droite malformée ; le grand'père paternel avait un pied-bot ;
- dans le cas de CORDIER et SORLAT (1961) :"le cousin germain du père présentait une asymétrie cranio-faciale avec bourgeon charnu de la joue gauche" ;
- dans le 1er cas de SUGAR (1956) ; la mère du malade présentait un spina bifida occulta de S 1 ;
- les trois cas de GOLDSCHMID, rapportés par BABEL, (1969) intéressent trois générations successives de syndrome de GOLDENHAR ;

b) des malformations chez les collatéraux :
- dans le cas de GOLDENHAR (1952) le frère jumeau du malade est décédé à l'âge de 2 ans d'une hernie étranglée ;
- le malade de CORDIER et Coll. (1970) a un frère jumeau porteur d'une malformation cardiaque.
Mais il faut remarquer que l'on retrouve dans la littérature 4 cas de gemellité dans lesquels le jumeau du malade est normal (PANAS, 1894 ; BERTHELON et CREMER, 1968 ; CORDIER et Coll., 1970 ; et ASSEMAN et Coll. 1971) ;

17) le caryotype, examen qui n'est pratiqué que depuis quelques années a été trouvé strictement normal dans 14 cas de syndrome de GOLDENHAR ; le malade de BOYER (1968) pourrait faire exception puisqu'il présente un double satellite sur la série chromosomique 21 - 22 (cf. P 45)

X

X X

C H A P I T R E VI

D I S C U S S I O N

L'étude précédente nous amène à répondre à certaines questions :

I - Le syndrome de GOLDENHAR est-il une forme clinique de dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN ?

II - Quelle est l'étiologie la plus probable du syndrome de GOLDENHAR ?

III - Quelle place nosologique peut-on lui attribuer ?

I - LE SYNDROME DE GOLDENHAR EST-IL UNE FORME CLINIQUE DE LA DYSOSTOSE MANDIBULO-FACIALE DE FRANCESCHETTI - ZWAHLEN ?

A - CONCEPTION UNICISTE.

Selon Jules FRANCOIS (1958), "entre la simple aplasie du maxillaire inférieur et les malformations dyscéphaliques plus complexes, il y a toute une série d'intermédiaires qui s'interpénètrent" ; ainsi le syndrome de GOLDENHAR peut être associé à une dysostose mandibulo-faciale, tout comme la dysostose mandibulo-faciale peut comporter un ou plusieurs éléments de la triade de GOLDENHAR. Ces associations peuvent faire considérer le syndrome de GOLDENHAR comme une forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale. Il existe en faveur de cette conception uniciste des deux syndromes différents arguments embryologiques et cliniques.

1) Sous l'angle de l'embryologie pathologique, nous avons vu que les anomalies des deux syndromes proviennent de la dysontogénèse du premier arc branchial : le syndrome de GOLDENHAR, à l'état isolé, pourrait prendre son origine dans une région correspondant à la partie dorsale commune aux bourgeons maxillaires supérieur et inférieur, à l'extrémité postérieure du sillon séparant ces bourgeons.

Selon HOVELS (1953), la dysostose mandibulo-faciale serait la forme la plus extensive traduisant la dysontogénèse du premier arc branchial, l'extension pouvant du reste intéresser le développement du 2ème arc branchial et se traduire par une atteinte du pavillon de l'oreille. Les malformations apparaîtraient avant la 7ème semaine, mais les déviations pourraient prendre naissance bien avant que l'anomalie soit visible chez l'embryon. Pour les anomalies du premier arc branchial et de la

fente ectobranchiale le stade malformatif le plus précoce peut être considéré comme correspondant à la période où le champ rhombencéphalique se différencie en ses différents organes. HOVELS admet qu'il soit exister un centre organisateur.

a) La dysostose mandibulo-faciele, ainsi que d'autres malformations du 1er arc branchial et de la fente ectobranchiale, intéressent le crâne primitif et les os secondaires du squelette.

b) Il existe aussi des malformations unilatérales du premier arc ; pour HOVELS, elles indiquent une lésion précoce d'un seul centre organisateur, celui-ci étant bilatéral et symétrique.

Donc, très schématiquement, sous l'angle embryologique, la dysostose mandibulo-faciale pourrait être due à une anomalie des deux premiers arcs branchiaux, épargnant, dans sa forme typique, la partie dorsale commune aux deux bourgeons maxillaire supérieur et maxillaire inférieur. Le processus dysontogénique pourrait aussi toucher cette dernière zone et aboutir à une association de dysostose mandibulo-faciale et de syndrome de GOLDENHAR. Quelquefois encore seule cette zone commune aux deux bourgeons serait électivement atteinte entraînant un syndrome de GOLDENHAR isolé.

2) Certains arguments cliniques sont aussi en faveur de cette conception uniciste des deux syndromes. En effet, on trouve dans la littérature quelques cas de dysostose mandibulo-faciale (cf.p.18) comportant un ou plusieurs éléments de la triade de GOLDENHAR. De même, le syndrome de GOLDENHAR montre, dans une grande proportion de cas (45 %), une hypoplasie mandibulaire (considérée comme le syndrome majeur de la dysostose mandibulo-faciale), assez souvent une macrostomie (25 %) et une asymétrie faciale (31 %) symptômes qui appartiennent aussi à la dysostose mandibulo-faciale.

B - CONCEPTION DUALISTE

Des arguments cliniques et surtout des arguments étiologiques militent contre cette unicité des deux syndromes.

1) Sous l'angle clinique, il faut remarquer que lorsqu'ils sont purs, les deux syndromes n'ont aucun point commun :

- Le syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN se caractérisant par :

  - unehypoplasie du maxillaire inférieur,
  - une hypoplasie des os malaires et des anomalies des fentes palpébrales (obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, colobome de la paupière inférieure dans sa portion externe) ;
  - une implantation atypique des favoris en languette sur la joue ;
  - une diminution ou une absence de l'angle naso-frontal ;
  - une atrésie du pavillon de l'oreille et du conduit auditif externe avec atteinte exceptionnelle de l'oreille moyenne ou interne ,
  - une macrostomie.

- Le syndrome de GOLDENHAR se caractérisant par :

  - des dermoïdes du limbe
  - des appendices pré-auriculaires
  - une fistule borgne située sur la ligne unissant le conduit auditif externe à la commissure labiale.

De plus, quand ces deux syndromes sont associés, il faut remarquer :

- avec les auteurs italiens (MAZZANTINI, 1962 ; LUMBROSO et PROTO, 1964) la quasi absence de colobome de la paupière inférieure ; nous n'en avons retrouvé que deux cas dans la littérature (tableau III, a, b, c, d, e, et f). Le colobome, quand il existe, touche le plus souvent la paupière supérieure comme dans le syndrome de GOLDENHAR pur ;

- la relative rareté de l'atteinte du pavillon de l'oreille (20 % des cas) ;

ce qui laisserait entendre que les syndromes complexes associant des signes de dysostose mandibulo-faciale et de syndrome de GOLDENHAR ne correspondant pas parfaitement à la somme des deux.

Les deux syndromes, dysostose mandibulo-faciale et syndrome de GOLDENHAR, peuvent présenter des anomalies associées (cf. p.18 et 29) :

- les malformations vertébrales se voient dans des proportions bien différentes : elles sont considérées comme très rares dans le syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN et comme très fréquentes dans le syndrome de GOLDENHAR (à tel point que certains auteurs appellent ce dernier "dysplasie oculo-auriculo-vertébrale" GORLIN et Coll., 1963 ; SMITHELS, 1964 ; BASAR et IDIL, 1965 ; SUGAR, 1966 et 1967 ; CORDIER et Coll., 1968 ; ALGAN et Coll., 1969 ; ASSEMAN et Coll., 1971 : CERNEA et Coll., 1972) ;

- la cardiopathie congénitale, bien que rare, paraît plus fréquente dans le syndrome de GOLDENHAR.

2) Les arguments étiologiques, en faveur de la théorie dualiste, sont encore plus intéressants à considérer :

a) L'étude génétique des cas de dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN montre que ces cas sont pour la plupart héréditaires (FRANCESCHETTI et KLEIN, 1949). L'affection se transmet suivant le mode dominant irrégulier, l'expressivité du gène est variable et sa pénétrance parfois faible (formes incomplètes et abortives).

On connaît actuellement de nombreux exemples de transmission directe à travers 2, 3 ou 4 générations ; IZAKOWITZ (1927, père et deux filles), DEBUSMANN (1940, 9 cas en 3 générations), FRANCESCHETTI - ZWAHLEN (1944, 5 cas en 4 générations), LEOPOLD, MAHONEY et PRICE (1945, 6 cas en 4 générations), BROHM et KLUSKA (1947, 3 générations), FRANCESCHETTI et KLEIN (1949), WAARDENBURG et NAVIS (1949), STRAITH et LEWIS (1949, mère et 4 enfants), ROUSSEL (1951, 6 cas en 4 générations fig. 10), LAPLANE et NANNA (1953, Mère et fils) ; SCHACHTER (1954, père

et deux enfants), NIZET IC (1954, 2 générations), GAYRAL (1955, 1 famille de 3 cas et 2 familles de 4 cas en 3 générations), WEYERS (1956, 5 cas en 4 générations) et HARRISSON (1957, 3 générations). ZUNIN (1957, 2 familles, père et deux filles présentant, dans la première famille une forme abortive caractérisée par hypoplasie de l'os malaire et une inclinaison anti-mongoloïde des fentes palpébrales ; dans la deuxième famille ; le père, un fils et une fille présentent une forme incomplète : hypoplasie de la mandibule et du maxillaire supérieur avec macrostomie et mordex apertus ; une

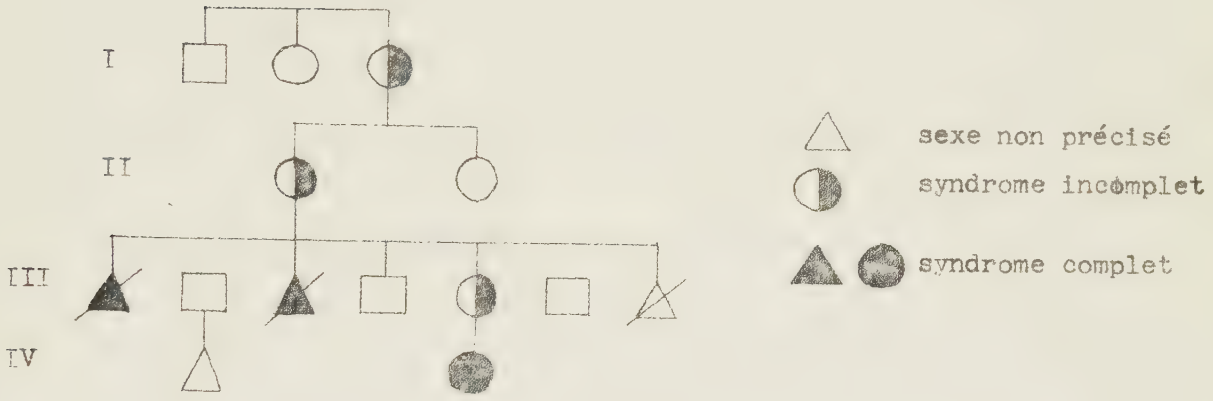

Fig. 10 : Dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN. Exemple type d'une famille où l'hérédité se transmet selon le mode dominant (ROUSSEL, 1951).

autre fille et un autre garçon présentaient un syndrome complet bilatéral mais sont morts à l'âge de 2 ou 3 mois, cette léthalité pouvant être expliquée par l'homozygotie). Enfin, ZWEYMULLER et STUR (1958) trouvent l'affection dans 2 générations successives.

Il existe pourtant des cas sporadiques de syndrome complet de dysostose mandibulo-faciale : VAN LINT et HENNEBERT (1936), Mc ENERY et BRENNEMANN (1937), 2 cas, SANVENERO et ROSELLI (1940), FRANCESCHETTI et ZWAHLEN (1944, GAYRAL et Coll. (1955), BREGEAT et NAUD (1948) rapportent le cas d'un garçon présentant de petits colobomes des paupières supérieures, une oxycéphalie discrète, une cryptorchidie unilatérale et une syndactylie de deux orteils.

NONAY (1951) signale l'association à une dysostose mandibulo-faciale d'un petit colobome au milieu de la paupière supérieure avec absence du tarse inférieur. Enfin d'autres cas sporadiques ont été décrits par ZUNIN et DETONI (1954), ZUNIN et BIANCHEDI (1958) et WAARDENBURG (1961).

Quant aux cas pauci-symptomatiques ils sont toujours plus difficiles à classer parmi les cas de syndrome de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN.

Il nous paraît important de rappeler qu'il existe un certain nombre de cas de transition de dysostose mandibulo-faciale et de syndrome de GOLDENHAR que WAARDENBURG, FRANCESCHETTI et KLEIN (1961) ont toujours trouvés sporadiques. Selon WAARDENBURG (1961) ces cas sporadiques pourraient être attribués à une pénétrance irrégulière du gêne pathologique mais il ne faut pas exclure la possibilité de phénocopies (dues à un trouble péristatique). A ce propos GRANRUD (1953) étudie 5 cas de dysostose mandibulo-faciale et, dans 4 d'entre eux, retient, en début de grossesse, un facteur exogène (cf. p.20). Ces cas sporadiques, pour lesquels l'hérédité est peu probable et ces quelques rares cas où un trouble de l'environnement a pu être suspecté paraissent constituer l'exception. La dysostose mandibulo-faciale reste avant tout une affection héréditaire.

b) Le syndrome de GOLDENHAR se présente autrement. Nous avons vu (cf. p.47), en effet, que dans ce syndrome l'enquête familiale n'apporte pratiquement aucun élément en faveur d'une transmission héréditaire. Dans un seul cas, mais il s'agit d'une exception, la transmission héréditaire paraît certaine ; ce sont les cas familiaux de GOLDSCHMID (rapporté par BABEL, 1969) : le premier est une fillette de 5 ans, chez qui on a constaté, dès la naissance, des dermolipomes limbiques, des appendices pré-auriculaires, une polythélie (c'est-à-dire des mamelons surnuméraires) ; la radiographie montrait un spina bifida. Les deux frères de la malade sont normaux mais le père (2ème cas) présente, à l'oeil droit, un lipodermoïde sous-conjonctival temporal et à gauche un colobome de l'iris ; de plus, il possède huit mamelons le long de la crête mammaire ; il a été opéré d'appendices pré-auriculaires ; il est enfant unique, mais sa mère (3ème cas) présente à l'oeil gauche une tumeur sous-conjonctivale analogue ; elle a été opérée d'appendices pré-auriculaires et elle possède trois mamelons de chaque côté. Par contre, ses onze frères et soeurs étaient normaux, de même que leur descendance. Il est regrettable que des observations d'une telle importance n'aient pas été publiées (tout au moins à notre connaissance). Les cas de SARAUX et Coll. (1965) pourraient également militer en faveur d'une transmission héréditaire ; il s'agit de 2 soeurs qui offrent un tableau clinique superposable ; Régine, 4 ans, présente une asymétrie faciale, des appendices pré-auriculaires bilatéraux (plus importants à gauche), une fistula auris congenita et des dermoïdes du limbe ; Chantal, 2 ans montre une aplasie droite du maxillaire inférieur, une micrognathie, des appendices pré-auriculaires, une fistule borgne et un dermolipome dans l'angle externe. Il est assez difficile d'accepter ici la possi-

bilité d'un trouble péristatique identique au cours des deux grossesses successives.

Evoquant encore une transmission héréditaire ALGAN et Coll., (1969) ont trouvé des dermatoglyphes anormaux chez un enfant présentant une "dysplasie oculo-vertébrale". Ces auteurs signalent également des anomalies dermatoglyphiques chez le père de l'enfant mais les généticiens n'accordent à cet examen qu'une valeur d'orientation en faveur d'une origine génétique. Retenons donc ces faits sans vouloir leur en faire dire plus.

De même, il semble qu'il ne faille pas attribuer trop d'importance à d'autres anomalies congénitales indépendantes du syndrome du premier arc, que l'on rencontre au cours de l'enquête familiale (cf. p. 47), car il est probable qu'une enquête familiale très poussée découvre souvent quelques anomalies mineures chez différents membres de la famille sans que l'on doive pour autant voir un lien commun à ces malformations.

Quant aux cas de gemellité signalés, ils sont loin de prouver une transmission héréditaire puisque dans tous les cas de monozygotisme certain (BERTHELON et CREMER. 1968 ; CORDIER et Coll., 1970) le jumeau ne présentait aucun signe de syndrome de GOLDENHAR. Nous éliminons les observations de HEIMANN (1968) et ASSEMAN et Coll. (1971); 3ème cas) qui intéressent deux jumeaux dizygotes, celles de NAROG (1925) et de GOLDENHAR (1952) car le caractère de la gemellité n'est pas précisé et celle de BOCK (1951) où le syndrome est incomplet (il n'existe pas d'appendices pré-auriculaires mais seulement des lipodermoïdes du limbe). Devant les cas de jumeaux monozygotes, dont un seul présente un syndrome de GOLDENHAR, CORDIER et Coll. (1970) concluent à la possibilité d'une mutation somatique, donc à une origine génétique. Il nous semble pourtant qu'à partir du moment où le monozygotisme est affirmé par une étude immunologique et une greffe de peau totale (comme dans l'observation de CORDIER et Coll.) si un seul des jumeaux présente l'anomalie, il paraît difficile de retenir une origine génétique ; un trouble péristatique, ne touchant que l'un des jumeaux, paraît plus vraisemblable.

En définitive, compte tenu des réserves formulées plus haut, on peut dire, d'une façon générale, que la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN se transmet selon le mode héréditaire, le syndrome de GOLDENHAR, au contraire, apparaît pratiquement toujours sporadique dans une même famille.

Il semble bien, en considérant l'aspect clinique et le mode de transmission des deux syndromes, que dans le cadre des syndromes des premiers arcs branchiaux, le syndrome de GOLDENHAR pourrait constituer une entité particulière et non une forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale.

On peut envisager différentes formes cliniques du syndrome de GOLDENHAR :

1 - Les formes complètes, bilatérales ou unilatérales, avec :

- dermoïdes du limbe,
- appendices pré-auriculaires,
- fistula auris congenita,
- aplasie du tragus.

1 - Les formes incomplètes, comprenant au moins deux éléments de la tétrade à condition que l'un des éléments soit oculaire et l'autre auriculaire (appendices surnuméraires, fistula auris, aplasie du tragus).

3 - Les formes abortives, avec le dermoïde épibulbaire isolé ou avec un seul élément auriculaire (appendices surnuméraires, fistula auris ou aplasie du tragus). Mais dans de tels cas le diagnostic de syndrome de GOLDENHAR est très sujet à caution.

4 - Les formes compliquées. Ce sont des formes complètes ou incomplètes avec d'autres manifestations oculaires, auriculaires, faciales et / ou des complications à distance. Parmi elles :

a) les complications oculaires :

- colobome palpébral (supérieur surtout),
- Microphtalmie,
-Colobome irien, corectopie,
- Glaucome,
- Atrophie optique ;

b) les complications auriculaires :

- malformations du pavillon (microtie),
- surdité ;

c) les malformations faciales :

- asymétrie faciale,
- macrostomie,
- Aspect anti-mongoloïde de la fente palpébrale,
- Bec-de-lièvre,
- palais ogival,
- malocclusion dentaire ;

d) les complications à distance :

- malformations cardiaques,
- malformations vertébrales,
- malformations urogénitales,
- malformations anales,
- polythélie.

II - ETIOLOGIE PROBABLE DU SYNDROME DE GOLDENHAR.

Puisque le syndrome de GOLDENHAR n'obéit pas à une transmission héréditaire, il nous importe d'en connaître l'étiologie ; s'agit-il d'un trouble de l'environnement (phénocopie) ou d'une aberration ch chromosomique ?

Dans les observations de la littérature et dans nos propres observations nous n'avons pas retrouvé la notion d'une maladie de la mère pendant la grossesse ; en particulier pas d'affections virales, de troubles carentiels, d'absorption de produits toxiques ou médicamenteux[X], d'exposition au rayons X et de troubles anoxiques (DAGENHARDT, 1955), tous les facteurs étant réputés générateurs de troubles embryopathiques.

Puisqu'un facteur péristatique n'a pu être mis en évidence jusqu'ici on s'est demandé si une aberration chromosomique n'est pas à l'origine du syndrome. On s'est adressé à l'étude du caryotype. Les premières observations n'ont évidemment pas bénéficié de cette investigation nouvelle et ce n'est que depuis 1963 que l'étude cytogénétique est recherchée dans le syndrome de GOLDENHAR : GORLIN et Coll. (1963, 1 cas) ; SARAUX et BESNAINOU (1965, 2 cas) ; EMERIT et VERNANT (1966, 1 cas) ; BERTHELON et CREMER (1968, 1 cas) ; ALGAN et Coll. (1969, 1 cas) ; CORDIER et Coll. (1970, 1 cas) MANDELCORN et Coll. (1971, 1 cas) ; ASSEMAN et Coll. (1971, 1 cas) ; CERNEA et Coll. (1972, 1 cas) et nous mêmes (2cas), ce qui totalise 14 cas où le caryotype a été recherché et trouvé normal. Cette normalité du caryotype paraît être la règle dans le syndrome de GOLDENHAR. Cependant un cas de BOYER (1968) présente (cf. p.45) une anomalie du caryotype caractérisée par l'existence d'un double satellite au niveau de la série chromosomique 21 - 22. Mais il semble que la signification de cette légère anomalie soit incertaine pour DE GROUCHY (1968). Les cas de FORTEZA - BOVER et Coll. (1966) et de VOEGTLE (1969) pourraient constituer une exception puisque le caryotype montrait des anomalies. Dans le cas de FORTEZA - BOVER et Coll. il s'agit d'une fillette atteinte d'une trisomie X avec un syndrome oculo-auriculaire incomplet et associé à une dysostose mandibulo-faciale ; on est en droit de se demander si l'aberration gonosomique est en relation étroite avec la dysplasie oculo-auriculaire mais d'une part, le syndrome de GOLDENHAR est incomplet et d'autre part il s'agit du seul cas où l'on trouve cette aberration majeure. Quant au cas de VOEGTLE le caryotype montre de légères différences de taille non systématisées affectant plus fréquemment les deux éléments des 2ème et 5ème paires", mais il ne semble pas s'agir ici non plus d'un véritable syndrome de GOLDENHAR (dermoïde du limbe, asymétrie faciale absence de conduit auditif externe et malformation du pavillon de l'oreille).

[X] Cette action tératogène des diverses drogues est un problème toujour à l'ordre du jour et des articles récents (MANDELCORN, 1971 ; MUENTER et Coll. 1971 ; NELSON et FORFAR, 1971) insistent sur les effets tératogéniques de la vitamine A, de l'aspirine, des barbituriques, des anti-émétiques, des anti-tussifs et surtout de l'association de ces thérapeutiques.

On peut faire remarquer que les techniques actuelles d'examen ne mettent en évidence que des atteintes chromosomiques importantes qui correspondent le plus souvent à des anomalies beaucoup plus diffuses que le syndrome de GOLDENHAR ; il n'est pas impossible dans l'avenir qu'un perfectionnement de ces techniques permette de déceler des anomalies de l'ultra-structure chromosomique.

III - CONCEPTION NOSOLOGIQUE DU SYNDROME DE GOLDENHAR

Le syndrome de GOLDENHAR nous apparaît comme une tétrade symptomatique caractérisée par la présence de dermoïde épibulbaire , d'appendices pré-auriculaires, de fistula auris congenita et d'une aplasie du tragus.

A ces éléments peuvent s'ajouter des anomalies appartenant à la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN et surtout une hypoplasie du maxillaire inférieur .

Parmi les malformations à distance, les plus fréquentes semblent être les dysplasies vertèbrales. Cette association s'expliquant par le fait que les arcs branchiaux et l'ébauche vertèbrale se différencient (cf. p. 12) à la même époque à partir du même tissu ; le mésoblaste paraxial. Un facteur malformatif intervenant dans une période de sensibilité tératologique (vers la 7ème semaine) peut entraîner des malformations à la fois branchiales et vertébrales.

Le syndrome apparaît, en règle générale, comme une affection isolée à l'intérieur d'une même famille, touchant un seul membre d'une fratrie. Le caryotype est normal. Bien que l'on n'ait pas retrouvé, dans les différentes observations relevées dans la littérature, de facteur péristatique à l'origine de cette malformation il reste vraisemblable toutefois qu'il s'agit d'une embryopathie (phénocopie). Un facteur péristatique pourrait intervenir dans les premières semaines de l'embryogénèse en perturbant un centre organisateur céphalique du système vasculaire primitif. A l'appui de cette dernière théorie physio-pathogénique vasculaire on peut invoquer la coexistence, dans un certain nombre de cas, d'une cardiopathie congénitale chez le même sujet (GORLIN et Coll. 1963 ; EMERIT et VERNANT, 1966 ; BERTHELON et CREMER, 1968 ; BOYER, 1968 et notre Observation I). Cette malformation cardiaque semble traduire un trouble vasculaire général. En faveur également de ce trouble vasculaire on retrouve dans une observation (BERTHELON et CREMER, 1968, cf. P.45) des angiomes cutanés. A ce sujet, il nous paraît intéressant de citer le cas personnel d'une enfant de 2 mois, Isabelle M., qui présente un syndrome de GOLDENHAR incomplet (sans dermoïde) avec appendices pré-auriculaires bilatéraux, ébauche de fistule, hypoplasie mandibulaire et de nombreux angiomes cutanés de la face, du cuir chevelu et des doigts. L'association d'une malformation cardio-vasculaire au syndrome de GOLDENHAR permet de penser que, contrairement aux données habituelles admettant l'intervention d'un trouble embryopathique entre la 7ème et

9ème semaine, le trouble embryopathique agirait plus tôt vers la 5ème semaine (période tératogénique pour le système cardio-vasculaire). Ce trouble vasculaire s'exercerait au niveau de la partie dorsale commune aux deux bourgeons, maxillaire supérieur et maxillaire inférieur (Fig. 11) il peut être localisé et donner un syndrome de GOLDENHAR pur, ou déborder sur les régions voisines : sur le bourgeon maxillaire inférieur pour créer une hypoplasie de la mandibule, sur le 2ème arc pour entraîner des anomalies du pavillon

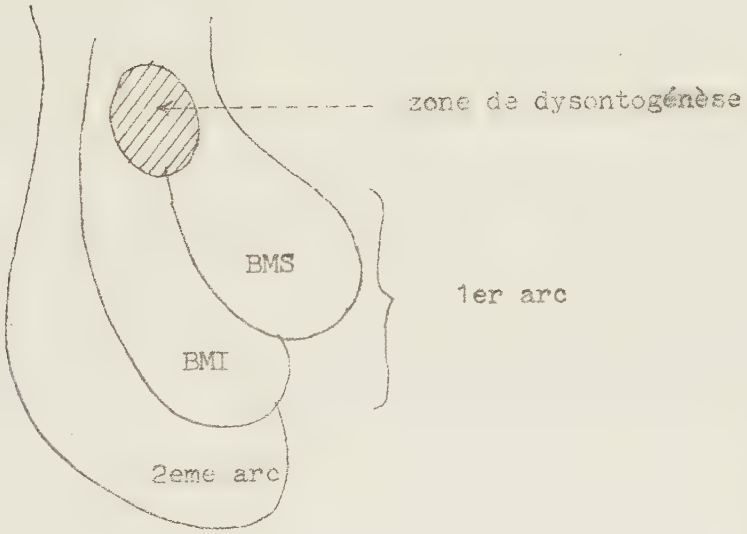

Fig. 11 : Siège hypothétique du processus dysontogénique responsable du syndrome de GOLDENHAR.

de l'oreille, ou déborderencore sur l'ébauche vertébrale voisine et donner un syndrome plus complexe de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale.

Il pourrait bien s'agir d'un trouble du mésenchyme si l'on considère notre observation I dans laquelle il existe une buphtalmie de l'oeil gauche vraisemblablement liée à la persistance de tissu mésenchymateux dans l'angle camérulaire. Le cas de GARNER (1951) est voisin du nôtre : c'est celui d'une jeune fille de 14 ans présentant un syndrome de GOLDENHAR et dans lequel le dermoïde de l'oeil droit intéresse l'angle de la chambre antérieure, la surface de l'iris et le cristallin ; l'angle de la chambre antérieure à la gonioscopie (après ablation du dermoïde) apparaît occupé par un tissu mésenchymateux.

Si le glaucome est exceptionnellement rencontré dans le syndrome de GOLDENHAR (notre observation I est à notre connaissance, le seul cas publié, il est pourtant plus fréquent dans un autre syndrome du 1er arc branchial : le syndrome de Pierre ROBIN (ORTLEPP, 1966 ; SARAUX et Coll. 1963 ; SARAUX et DHERMY, 1968). Dans ce dernier syndrome caractérisé par une micrognathie, une glossoptose et une division palatine on peut rencontrer, en effet, dans quelques cas, un glaucome congénital et cette association peut éclairer notre conception pathogénique des syndromes du 1er arc branchial qui, comme le glaucome congénital, pourraient relever d'une même dysgénésie du mésoderme céphalique.

On peut donc concevoir le syndrome de GOLDENHAR comme un syndrome du 1er arc branchial, voisin dans son expression clinique de la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN mais probablement différent sous l'angle étiologique.

On peut concevoir schématiquement dans le cadre des syndromes des premiers arcs branchiaux :

1) la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHERRI - ZWAHLEN, relevant d'une origine génétique ;

2) le syndrome de GOLDENHAR pur réalisant une phénocopie ;

3) le syndrome de GOLDENHAR associé à des signes de la dysostose mandibulo-faciale[x] représentant une forme extensive du syndrome et de GOLDENHAR réalisant, ici aussi, une phénocopie.

X

X

x C'est à cette forme de syndrome de GOLDENHAR associé à des signes de dysostose mandibulo-faciale que l'on devrait réserver, semble-t-il, le nom de syndrome de FRANCESCHETTI - GOLDENHAR.

C O N C L U S I O N

Le syndrome de GOLDENHAR caractérisé classiquement par une triade symptomatique ; dermoïdes épibulbaires, appendices pré-auriculaires et fistula auris congenita, nous apparaît plutôt comme une tétrade ayant pour quatrième signe l'aplasie du tragus. Cette forme complète est en fait rare car la fistula auris congenita n'est, le plus souvent, pas retrouvée. On peut rencontrer aussi des formes compliquées où, aux symptômes précédents, oculaires et auriculaires, s'ajoutent des anomalies vertébrales réalisant une véritable "dysplasie oculo-auriculo-vertébrale".

GOLDENHAR, en 1952, réunissait 30 cas. Il nous est possible aujourd'hui d'y ajouter 43 observations publiées dans la littérature et 2 observations personnelles.

Ce syndrome trouve sa place dans le cadre des "syndromes des premiers arcs branchiaux". Les formes associées et les formes de passage peuvent indiquer que, le syndrome de GOLDENHAR n'est qu'une forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN ; en fait certaines données cliniques et surtout de nombreux arguments étiologiques séparent les deux syndromes et pourraient faire considérer le syndrome de GOLDENHAR comme un syndrome distinct de la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN. En effet, cette dernière se transmet selon un processus héréditaire ; au contraire, les cas de syndrome de GOLDENHAR sont à quelques exceptions près, toujours sporadiques. Il ne semble pas non plus s'agir d'une aberration chromosomique puisque le caryotype, toutes les fois où il a été recherché s'est avéré normal. L'étiologie doit vraisemblablement relever d'un facteur péristatique agissant dans les premières semaines de la vie embryonnaire, bien qu'aucun facteur tératogène n'ait pu être mis en évidence dans les différentes observations. Il est possible qu'un agent dysembryogénique, toxique, viral, médicamenteux ou anoxique agisse entre la 5ème et la 8ème semaine en perturbant initialement la vascularisation primitive du mésoderme paraxial ; la zone électivement perturbée pourrait être la partie dorsale commune aux bourgeons maxillaires supérieur et inférieur. Quelques cas rapportant un syndrome de GOLDENHAR avec une malformation vasculaire paraissent étayer cette hypothèse physio-pathogénique.

X X

R E S U M E

Le syndrome décrit par GOLDENHAR en 1952 est caractérisé classiquement par une triade symptomatique : dermoïde épibulbaires, appendices pré-auriculaires et fistula auris congenita. Aux trente observations recueillies par cet auteur, nous pouvons ajouter actuellement 43 observations supplémentaires recueillies dans la littérature et deux observations personnelles. Cette étude nous permet de noter la fréquence de l'aplasie du tragus qui pourrait constituer le quatrième signe du syndrome. L'origine embryologique du syndrome relève d'une atteinte du premier arc branchial et plus particulièrement, semble-t-il, d'une zone située dans la partie dorsale du premier arc branchial commune au bourgeon maxillaire supérieur et au bourgeon maxillaire inférieur. Une atteinte plus diffuse entraînerait d'autres anomalies du type dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN et des malformations à distance, surtout vertébrales. Comme les cas de syndrome de GOLDENHAR sont pratiquement toujours sporadiques et que le caryotype est normal, il paraît s'agir d'une embryopathie (phénocopie) survenant vers la 5ème - 8ème semaine Actuellement aucune étiologie n'a pu être mise en évidence. La physiopathogénie est vraisemblablement d'origine vasculaire si l'on en croit la relative fréquence des malformations cardio-vasculaires.

- B I B L I O G R A P H I E -

- ALGAN B., ANTOINE F., PIERRE I., ANTOINE M.

Un nouveau cas de dysplasie oculo-auriculo-vertébrale. Considérations sur les syndromes du 1er arc branchial.

- Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal., 1969, 81, 156.

- ALLEN L., BURIAN H., and BRALEY A.

a new concept of the development of the anterior chamber angle.

- AMA Arch. Ophtal. 1955, 53, 783.

- ASSEMAN M., GUILBERT F., RAZEMON P., TURUT P.

Syndrome de GOLDENHAR

- Bull Soc. Ophtal. France, 1971, IX, 931.

- AUBRY M. et MORAND B.

La triade dermoïde épibulbaire - appendices auriculaires - fistule pré-auriculaire ou syndrome de FRANCESCHETTI - GOLDENHAR.

- Ann. Oto-Laryng. (Paris), 1964, n° 12, 81 69.

- BASAR D. et IDIL M.

Oculo-auricular dysplasia (GOLDENHAR - Syndrome).

- Oto- noro - oftal. 1965, 20, 94.

- BERGMEISTER O.

Dermoïd der cornea.

- Wiener Med. Presse 1884, n° 24.

- BERRY G.

Note on a congenital defect (coloboma ?) of the lower lid.

- Opht. Reports, London, 1889, 12, 255.

- BERTHELON S. et CREMER N.

Syndrome de Goldenhar avec malformations associées.

- Bull. Soc. belge Ophtal., 1968, 149, 509.

- BLOCK (1951)

Cité par HAYE et Coll. 1969.

- BOCK R.

Ein Fall Von epibulbaren Dermolipom mit Missbildungen einer Gesichtshalfte Diskordantes Vorkommen bei linem eineiigen Zwillingsparr.

- Ophtalmologica 1951, 122, 86.

- BOLLACK J. et OFFRET G.

Corectopie et Kyste dermoïde de l'oeil et de l'oreille.

- Bull. Soc. Ophtal. Paris, 1937,705.

- BONNETTE J. et Coll.

Malformations familiales de la face et syndrome du premier arc branchial.

- Gaz. Hop. 1965, 137, 1531.

- BOOK, J. and FRACCARO, M.

Genetical investigations in a north - swedish population mandibulo-facial dysostosis

- Acta Genet. (Basel) 1955, 5, 327.

- BOUDET M.

Anomalies oculaires congénitales et malformations cranio-faciales associées.

Montpellier Médical, Avril 1958, 53, 4, 704.

- BOYER M.

A propos d'un cas de syndrome de Goldenhar avec malformations associées.

- Thèse, Paris, 1968.

- BREGEAT P. et NAUD G.

Un cas nouveau de dyosostose mandibulo-faciale (Syndrome de Franceschetti).

Arch. Ophtal., 1949, 9, 427.

- BRETON A., WALBAUM R. et DONNAZAN M.

Un cas de syndrome de Pierre Robin.

- Pédiatrie 1963, 12, 329.

- BROHM F. et KLUSKA V.

Mandibulo facial dysostosis (Franceschetti - Zwahlen)

- Lek. Listy, 1947, 2, 329.

- CERNEA P., IEREMICIUC E. et BRANISTEANU M.

La dysplasie oculo-auriculo-mandibulo-vertébrale.

- Arch. Opht. (Paris) 1972, 32, n° 1, 19.

- COHEN C.

Dermoïd of conjunctiva.

M.J. Australia 1924, 2, 360.

- COLLINS E.

Case with symetrical congenital Netches in the outer part of each lower lid and defective development of the malar boner.

Trans. Opht. Soc. U.K., 1900, 30, 190.

- COLLOMB A.

Contribution à l'étude des tumeurs congénitales (dermoïdes) de la conjonctive et de la cornée.

Arch. d'opht., 1905, 25, 377.

- CORDIER J. et SORLAT M.

Le syndrome du premier arc.

Bull. Soc. Ophtal, France, 1961, 698.

- CORDIER J., STRICKER M., RENY A. et RASPILLER A.

Syndrome de Franceschetti - Goldenhar discordant chez deux jumelles monozygotes.

- Arch. Opht. (Paris) 1970, n° 4, 30, 321.

- CORDIER J., VERT P., OLIVE D., RABOUILLE A. et RASPILLER A.

Un nouveau cas de syndrome malformatif oculo-auriculo-vertébral.

Société de Médecine de Nancy 10.1.68. A paraître in Annales de medecine de Nancy.

- COWEL G.

A case of congenital malformation of left eyelids with fissure of the upper lid and several supernumary auricles, dichly in the neibourhood of the left ear.

- Trans. Ophtal. Soc. U.K., 1891, 11, 214.

- DAGENHARDT K. and KLADEDSKY J.

Wirtelsaulenmissbildung und chordaanlage.

- Z. Menschl. Vererb. u. Konstit. Lehre, 1955, 33, 151.

- DEBUSMANN

- Arch. f. Kinderh., 1940, 120, 133.

- De LAET H. et LEJOUR M.

Association malformation de l'oeil et de l'oreille

- Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 139.

- DUCLOS

Epithelioma pavimenteux lobulé à globe épidermique developpé au dépens d'une tumeur dermoïde du limbe.

- Ann. Oculist. (Paris), 1912, 147, 35.

- DUREUX J.

Le problème des malformations associées : les génépathies et embryopathies meuro-ophtalmiques. Leur incidence au cours des malformations du squelette craniofacial.

- Thèse de Nancy, 1955.

- EMERIT I. et VERNANT P.

Syndrome de Goldenhar et malformations complexes du coeur.
A propos d'une observation.

- La Presse Medicale, 1966, 74, n° 10, 507.

- FORTEZA - BOVER et Coll.

Sindrome del primer arco branchial (disostosis mandibulo-facial y sindrome oculo-auricular incompetos) en una nina triplo - X.

- Med. Esp., 1966, 55, 167.

- FRANCESCHETTI A., BROCHER J. et KLEIN D.

Dysostose mandibulo-faciale unilatérale avec déformations multiples du squelette (processus para-mastoïde, synostose des vertèbres, sacralisation) et torticolis clonique.

Ophtal. Basel. 1949, 118, 796.

- FRANCESCHETTI A. et KLEIN D.

The mandibulo-facial dysostosis, a new hereditary syndrome.

- Acta Ophtal., 1949, 27, 143.

- FRANCESCHETTI A., KLEIN D. et BROCHER J.

La dysostose mandibulo-faciale dans le cadre des syndromes du 1er arc branchial.

- Schweiz. Med. Woschensch. 1959, 18, 478.

- FRANCESCHETTI A. et ZWAHLEN P.

Un nouveau syndrome : la dysostose mandibulo-faciale.

- Bull. Acad. Suisse Soc. Med. 1944, 1, 60.

- FRANCOIS J.

Bu - Bull. Soc. Belge Opht. 1957, 117, 569 et Bull. Acad. Roy. Med. Belgique, 1958, 23, 105.

- GALLENGA C.

Contribution à l'étude des tumeurs congénitales de la conjonctive et de la cornée. Considération sur leur génèse.

- Ann. Oculistique 1885, 94, 215.

- GALLOCHER M.

Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale ou syndrome de FRANCESCHETTI (2 observation typiques)

- Thèse de Bordeaux, 1949.

- GARNER L.

Dermoïd of the limbus involving the iris angle and lens

- Arch. Ophthal. (Chicago), 1951, 46, 69.

- GAYRAL L. and GAYRAL J.

Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale.

- J. GENET. hum., 1955, 4, 117.

- GERARD H.

Paralysie faciale congénitale et malformations auriculaires.

- Thèse Méd., Nancy, 1950, 51, n° 31, dactylographiée.

- GIROUD A. et LELIEVRE A.

Eléments d'embryologie

- Le François édit. 1938.

- GOLDENHAR M.

Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoïde épibulbaire, appendices auriculaires, fistula auris congenita et ses

relations avec la dysostose mandibulo-faciale.

- J. Gent. Hum. 1952, 1, 243.

- GOLDSCHMID

Cité par BABEL J.
Discussion à la communication d'ALGAN et Coll. 1969.

- GORLIN R., JUE K., JACOBSON V. et GOLDSCHMITT E.

Oculo-auriculo-vertebral dysplasia.

- J. Pediatries 1963, 63, 991.

- GRADENIGO G.

Ueber die formanomalien der Ohrmuschel ;
antropologische Studie.

- Arch. F. Obrent., Leipzig 1891,
32, 202.

- GRANDRUD H.

On the etiology of dysostosis mandibulo facialis.

- Acta Paed., 1953, 42, 479.

- GUIGNOT R.

Tumeurs dermoïdes de la cornée et de la conjonctive

- Thèse Montpellier, 1938.

- GUILLERMO VELEZ M.

Duane's retraction syndrome associated with Goldenhar's syndrome.

- Am. J. Ophth., 1970, 70, 945.

- HALLERMAN, W.

Vogelgesicht und cataracta congenita

Klin. Mbl. Augenhk. 1948,113, 315.

- HARMAN B.

Multiple anomalies in a child

- Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 1904, 24, 325.

- HARRISSON, M.

The treacher - Collins - Franceschetti syndrome

- J. Laryng., 1957, 71, 597.

- HARTMANN A.

Comptes rendus du IVème congrés international d'otologie

- Bruxelles 1889 p. 15.

- HAYE C., HAUT J. et SANDER J.

Les dermoïdes épibullaires

- Arch. Ophtal. 1969, 29, 193

- HEIMANN K.

Beitrag zur klinik des Goldenhar - syndromo -

- Klin. Mbl. Augenheilk, 1968, 152, 686.

- HENRI FISCHER

Les dipmoplies congénitales cranio-faciales et leurs syndromes cliniques

- Paris vigot frères 1929.

- HIRSCH C.

Ueber Eukanthoschisis und andere angeborene anomalien des Auges.

- Klin. Monatsbl. f. Augenh., 50, 1, 1912.

- HOFFMANN - EGGL. et VELISSAROPOULOS P.

Malformations oculo-auriculaires (lipodermoïdes épibulbaires) appendices pré-auriculaires, colohome de la paupière supérieure) et leurs relations avec la dysostose mandibulo-faciale.

- Ann. Ocul. 1953, 186, 155.

- HOVELS O.

Zur systematik der missbildungen des 1er visceral Bogens unter besondever Berücksichtigung der dysostis mandibulofacialis.

- Zeit für Kinderheil 1953, 73, 532.

- INGLESSIS M.

Ein durch andere missbildungen komplizierter Fall von dermoïden des Auges.

- Thèse, Munich, Kastner et Callway, 1918.

- INOVE M.

Ein seltener Fall von beiderseits symetrischen limbus dermoïd mit Hasenscharte und Wolfsrachen.

- Chuo-Gnaka, Iho, 1938, 30, 17 (Japonais).
Zentralbl. p. gesem.
Oph., 1939, 42, 303.

- ISAKOWITZ, J.

Eine Seltene erbliche anomalie der Lidspalte (atypisches Lidkobom)

- Klin. Mbl. Augenheilk, 1928, 78, 509.

- JORIO S.

Sui tumori congeniti epibullari (a tipo familiare, od associato a malformazioni, faciali multiple).

- Rassegna italiana d'Ottalm., 1936, 17, 259.

- KALKANY et Coll. (1965)

Cité par SARAUX H. et BESNAINOU L. 1965

- KISSEL P., DUREUX J. et TRIBON P.

Incidence des malformations du système nerveux au cours des malformations du squelette cranio-facial.

- Rapport au 1er "Colloque international sur les malformations de l'encéphale". Paris mars 1957, 28.

- LAGRANGE F.

Traité des tumeurs de l'oeil.

- (Steinheil, édit.), Paris, 1901.

- LANDOLT M.

Un cas de lipodermoïde symétrique de la conjonctive

- Arch. d'opht., 1912, 32, 377.

- LANNELONGUE O. et MENARD V.

Affections congénitales,

- Paris, Asselin et Houzeau, 1891, Tome I.

- LAPLANE R. et NANNA A.

- Arch. Franç. Pédiat., 1953, 10, 79.

- LAWTON J., SMITH M. et STOWE F.

The PIERRE ROBIN syndrom (glossoptosis, micrognathia, cleft palate).

- Pédiatries 1961, 27, 128.

- LEGRAND J., HERVOUET F. et LENOIR A.

Les tumeurs épibulbaires.

- Ann. ther. ophtal., 1954, 5, 301.

- LEOPOLD I., MAHONEY F. and LEE, PRICE M.

Symetrical defects in the lower lids associated with abnormabities of the zygomatic processes of the temporal bone.

- Coll. of Physiciano of philadelphia.
Amer. j. Ophthal., 1946, V, 29 I, 598.

- LINT A. VAN and HENNEBERT P.

Atrophie (colobome) des paupières inférieures, des oreilles, et du maxillaire inférieur.

- Bull. Soc. Belge Ophtal., 1936, 75, 51.

- LUMBROSO B. è PROTO F.

Un caso atipico di sindrome di Goldenhar.

- Boll. Ocul. 1964, 5, 326.

- Me ENNERY E. and BRENNEMANN J.

Multiple facial anomalies.

- J. Pediat., 1937, 11, 468.

- Me KENZIE J.

The first arch syndrom.

- Arch. Dis. Child. 1958, 33, 477
Developp. Med. child. Nurol. 1966, 8, 55.

- MAHNEKE A.

Epibulbar dermoïds, preauricular appendices combined with unilatéral malformation of the face.

- Acta ophtalmol. 1966, 34, 412.

- MANDELCRON M., MERIN M. and CARDARELLI J.

Goldenhar's syndrome and phocomelia.

- Am. J. Ophth., 1971, 72, 618.

- MANN I.

Developmental abnormalities of the eye.

- British Journal of Ophtalmology,
Cambridge, 1937, Univ. Press, 444.

- MASSARS de CAZALES

Sur quelques hemorragies et particulièrement sur un poil

qui a pris naissance dans le globe gauche et qu'on est obligé d'arracher plusieurs fois.

- Journ. de Méd., 1766, 24, 332.

- MATSUYAMA Y.

Ueber einen Fall von Dermoïdcyst am hornhautlimbus mit Seltenen Komplikationen.

- Acta Soc. Opht. Jap., 1935, 39, 705 (japonais)
Ztbl. f. gesamte Ophth., 1936, 36, 293.

- MAZZANTINI L.

Su due casi di sindrome oculo- auricolare di Goldenhar associata ad altre malformazioni oculo-facciali e vertebrali.

- Boll. Ocul., 1962, 91, 784.

- MITALSKY (1891)

Cité par HAYE C. et Coll. 1969.

- MUENTER M., PERRY H. and LUDWIG J.

Chronic Vitamin A intoxication in adults.

- The Am. J. of Med., Janvier 1971, 50, 129.

- NAGER F. et de REYNIER J.

Das Gehororgan bei den angeborenen Kopfnissbildungen.

- Pract. Oto-Rhino-Laryng., Basel, 1948,
10, suppl. 2, 1-128.

- NAROG F.

- Plska Gaz. Lekar, 1925, 4, 698.

- NEIMANN N., CORDIER J., MANCIAUX M. et BARRUCAND D.

Syndrome de FRANCESCHETTI associé à un syndrome de GOLDENHAR et à des malformations vertébrales.

- Sem. Hop. Paris Ann. Ped. 1960, 38, n° 49, 10.

- NELSON M. and FORFAR J.

Association between drugs administered during pregancy and congenital abnormalities of the foetus.

- Brit. Med. Journ., 1971, I, 523.

- NIZETIC B.

Ophthalmologica, 1954, 127, 1 .

- NONAY T.

Uber einen fall von mandibulo-fazialer dysostose (a case of mandibulo-facial dysostosis)

- Confin neural. (Basel) 1951, 11, 73.

- OFFRET G. et HAYE C.

Tumeur de la conjonctive

- Encycl. med. Chir. (Ophtalmologie), 1959, 1, Paris.

- ORTLEPP J. and BRANDT H.

Hydrophtalmus bei Pierre ROBIN syndrom.

- Klin. Mbl. Augenheilk. 1966, 148, 46.

- PANAS Ph.

Maladies des yeux.

- Paris, G. MASSON, 1894, 2, 267.

- PAUFIQUE L., ETIENNE R. et MOREAU P.

Un cas de dysostose mandibulo-faciale avec dermoïde de la cornée (Syndrome de FRANCESCHETTI).

- Bull. Soc. Ophtal. fr., 1952, 81.

- PICQUE L.

Anomalies de developpement et maladies congénitales du globe de l'oeil.

- Thèse d'agragation Paris 1886.

- RECA A.

Rara asociacon de tumores oculares : tumor dermoïd bilaterale, fibrocondroma corneano y fibrocondromas preauriculares bilaterales.

- Archives y memorias de la Soc. de oftalm. del litoral, 2, 49, 1949.

- ROBBINS D.

La dysostose mandibulo-faciale (les associations cliniques et son mode d'héridité. Revue de la litterature récente).

- Jour. Genet. Hum. 1963, 12, 1.

- ROUSSEAU M.

Dysostose mandibulo-faciale avec dermoïde de la cornée.

- Rev. oto-neuro-ophtal., 1955, 27, 220.

- ROUSSEL F.

Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale.

- Ann. d'omlistique 1951, 184, 788.

- RYBA J.

Ueber dermoïdgeschwulste der bindehant.

- Vierteljahresschrift f. die praktische Heilkunde, 1853, 3, 1.

- SAMUELS (1742)

- Cité par HAYE C. et Coll. 1969.

- SANVENNERO-RESELLI G.

Une clinica di chirurgica plastica. Un anno di activita del padiglione mutilati del viso Milano.

- Plast. Chir. (Milan) 1940, 1, 184.

- SARRADE - LOUCHEUR P.

Contribution à l'étude de l'obstruction lingo-épiglottique par chute de la langue en arrière, chez des nouveaux-nés présentant des malformations associés.

- Thèse de Paris, 1957.

- SARAUX H. et BESMAINOU L.

Les syndromes maxillo-oculaires.

- Ann. Oc.l. 1965, 198, 933.

- SARAUX H. et DHERMY P.

Le glaucome dans le syndrome de Pierre ROBIN.

- Arch. Opht. 1968, 28, n°8, 793

- SCHACHTER M.

Atrésie congénitale des paupières inférieurs, facies de "clown" et malformations squelettiques multiples chez un petit oligophrène. Malformations identiques chez le père.

- Ann. Paediat. (Basel), 1947, 169, 345.

- SCHULTZ G., WENDLER P. and WESELEY A.

Ocular dermoïds and auricular appendages.

- Amer. J. Ophthal, 1967, 63, 938

- SCHULTZE M.

Missbildung im Bereiche des ersten Kiemenbogens.

- Virchow's Archiv, 1861, 20, 378.

- SEDAN J.

Quelques remarques sur les dermoïdes congénitaux de la conjonctive et sur leur cure chirurgicale.

- Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1965, 65, 416.

- SINHA P. et MISHRA S.

Corneal dermoïd ; report of a case

- Amer J. Ophthal., 1950, 33, 1137

- SMITHELLS R.

Oculo-auriculo-vertebral syndrome (Goldenhar's syndrome)

- Develop. Med. Child. Neuro., 1964, 406

- SPEMAN

- Cité par NIEMANN N. et Coll. 1960.

- STAMMERS F.

Preauricular fistulae.

- Brit. J. Surgery, 1926, Bristol, 14, 359.

- STELLARD H. et MARTIN P.

A case of dermo - fobro - lipoma of the conjunctiva associated other congenital abnormalities.

- Brit. J. ophtal. 1931, 15, 580.

- STRAITH C., and LEWIS J.

- Plastic a. reconstr. Surgery, 1949, 4, 204.

- STREIFF E.

Dysmorphie mandibulo-faciale (tête d'oiseau) et altérations oculaires.

- Ophtalmol., 1950, 120, 79.

- SUGAR H.

The auriculo-vertebral dysplasia syndrome of Goldenhar.

- Amer. I. Ophthal., 1966, 62, 678.

- SUGAR H.

An unusal exemple of the oculo-auriculo-vertebral dysplasia syndrome of Goldenhar.

- J. Pediat. Ophthal., 1967, 4/3, 9.

- SWANN K.

Expérience with tumors of the eye.

- Trans. Amer. Ophthal. Otolaryng., 1948, 52, 458.

- THOMAS C.

- The cornea (ch. Thomas, édit.), Springfield, III, 1955

- TRANOS L. et VELISSAROPOULOS P.

Sur la dysostose mandibulo-faciale.

- Soc. Hellen d'Opht, nov. 1951.

- ULLRICH O. et FREMEREY, DOHNA H.

Dyskephalie mit cataracta congenita und hypotrichose als typischer Merkmalskomplex.

- Ophtalm., 1953, 125, 73 et 144.

- VAN DER HOEVE J.

demonstraties : Dermoïd en Lipodermoïd.

- Nederl. Tijdsch. v. Geneesk., 1939, 83, 5003.

- VANDUYSE D.

Brides dermoïdes oculo-palpébrales et coloborne partiel de la paupière.

- Ann. Oculist. (Paris), 1882, 88, 101.

- VANNAS S.

La dysostose mandibulo-faciale associée à des malformations oculaires particulières.

- Journ. Genet. Hum. 1955, 4, 234.

- VIRCHOW R.

Ueber Missbildungen am Ohr und in Bereiche des ersten Kiemenbogens.

- Virchows Archivs, 1864, 30, 221.

- VOEGTLE

Discussion à la communication d'ALGAN B. et Coll. 1969

- VON ARLT F.

Klinische Derstellung der Krenkheiten des Anges, 1843, 3, 376.

- VON ARLT F. (1881)

- Cité par D. Van DUYSE

- WAARDENBURG P., FRANCESCHETTI A., KLEIN D.

Genetics and ophthalmology.

- Ch. C. Thomas Publ. 1961.

- WARDENBOURG P. et NAVIS H.

Beitrag zur Kenntnis der dysostosis mandibulofacialis und ihrer ontogenese.

- Acta Genetica Statist. Med., 1949, 1,219.

- WEYERS H.

- J. Génét. hum., 1956, 5, 89.

- WEYERS R.

Contribution à la sémiotique et à la génétique de la dysostose mandibulo-faciale unilatérale.

- J. Génét. Hum., 1956, 5, 89.

- WEEKERS R.

Le diagnostic précoce du glaucome débutant.

-Soc. Belge Ophtal. 1959, 121, 17.

- WEYERS H.

Zur Klinik und pathologie der dysostosis mandibulo-facialis.

- Zschr. Kinderh., 1951, 69, 207.

- WEYERS H. et THIER J.

Malformations mandibulo-faciales et délimitation d'un "syndrome oculo-vertébral".

- J. Génét. hum., 1958, 7, 143.

- WOLFF J.

Un cas de dermoïdes de la cornée et de la conjonctive associés à des oreilles cervicales.

- Jour. Ben. Hum. 1959, 8, 76.

- WOOD D. and SCOTT R.

Dermo lipoma of the cornea.

- Trans. ophthal. Soc. U.K., 1925, 45, 112.

- ZARFL M.

Ueber ein lebendes missbildetes kind nach ausgetregener Eileiterschwangerschaft.

- Zschr. Kinderhk., 1935, 57, 505.

- ZOLOG N., ATANACESCU F. et ACONIU M.

Beitrage zum studium der dysplasia oculo-auricularis (Goldenhar syndrom).

- Klin. Mbl. Augenhk. 1971, Bd. 158,S.58

- ZUNIN C. and BIANCHEDI S.

Dysostose mandibulo-faciale unilatérale sans atteinte vertébrale.A propos d'un cas observé chez un jumeau d'une paire monochoriale de sexe féminin.

- J. Genet. hum., 1958, 7, 174.

- ZUNIN L. et TONI E.

La sindrome di FRANCESCHETTI.

Minerva Paed., 1954, 6, 904.

- ZWEYMULLER E. et STUR O.

Zur formalen und Kausalen genese der dysostosis mandibulo-facialis.

- Neue Ostorr. Z. Kinderheilk., 1958, 2, 321.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER . . . .

Historique et évolution des idées sur les syndromes malformatifs des structures anatomiques dérivant des premiers arcs branchiaux 5

CHAPITRE II : Rappel du développement embryologique

A - Embryologie normale 8

- premier arc
- deuxième arc
- face
- appareil oculaire

B - Embryologie pathologique (Tératologie) .. 12

- premier arc
- deuxième arc

CHAPITRE III : Données essentielles concernant la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI-ZWAHLEN

- les données cliniques 18
- la transmission 19

CHAPITRE IV : Données cliniques concernant le syndrome de GOLDENHAR,

A - Le dermoïde épibulbaire

1 - étude clinique 22
2 - évolution 24
3 - diagnostic différentiel 25
4 - étude chez l'animal 26
5 - anatomie pathologique 26
6 - pathogénie 26

a) théories classiques
b) théories modernes
c) cas particuliers

B - Les appendices pré-auriculaires 28

C - La fistula auris congenita

D - Les malformations associées à la triade classiques

1 - les malformations oculaires 29
2 - les malformations auriculaires 29
3 - les malformations faciales 30
4 - les malformations "à distance" 31

- anomalies des côtes
- anomalies des membres
- anomalies de l'appareil urinaire
- anomalies cardiaques 31
- anomalies vertébrales 32

CHAPITRE V : Observations.

A - Observations recueillies dans la littérature 36

B - Observations personnelles.

- ObservationsI 48
- ObservationsII 53

C - Analyse des observations 58

CHAPITRE VI : Discussion

I - Le syndrome de GOLDENHAR est-il une forme clinique de la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN 62

A. Conception uniciste 62

- les arguments embryologiques
- les arguments cliniques

B. Conception dualiste 63

- les arguments cliniques
- les arguments éthiologiques

a) l'étude génétique de la dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI - ZWAHLEN 64

b) le syndrome de GOLDENHAR 66

- les cas familiaux
- les dermatoglyphes
- les cas de gemellité

c) les formes cliniques du syndrome de GOLDENHAR 68

II - Etiologie probable du syndrome de GOLDENHAR 69

- les troubles de l'environnement
- les aberrations chromosomiques

III - Conception nosologique du syndrome de GOLDENHAR 70

CONCLUSION 73

RESUME 75

BIBLIOGRAPHIE 76

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la MEDECINE.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.